AUS DEM
INSTITUT FÜR ANAESTHESIOLOGIE UND TRANSFUSIONSWESEN
DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
DIREKTOR: PROFESSOR DR. R. SCHORER

Kontrollierte Hypotension in der Neurochirurgie: Pharmakologische Aspekte und vergleichende klinische Untersuchungen zur Prävention und Therapie der posthypotensiven Blutdruckentgleisung unter besonderer Berücksichtigung von Propranolol und Urapidil

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER MEDIZIN
DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(KLINISCHE MEDIZIN)
DER EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT
ZU TÜBINGEN

VORGELEGT VON
REINHARD SCHNEBLE
AUS KONSTANZ
1986

UBRY
LMEN
BIB.

AUS DEM
INSTITUT FÜR ANAESTHESIOLOGIE UND TRANSFUSIONSWESEN
DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
DIREKTOR: PROFESSOR DR. R. SCHORER

Kontrollierte Hypotension in der Neurochirurgie: Pharmakologische Aspekte und vergleichende klinische Untersuchungen zur Prävention und Therapie der posthypotensiven Blutdruckentgleisung unter besonderer Berücksichtigung von Propranolol und Urapidil

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER MEDIZIN
DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(KLINISCHE MEDIZIN)
DER EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT
ZU TÜBINGEN

VORGELEGT VON
REINHARD SCHNEBLE
AUS KONSTANZ
1986

Dekan:	Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Heuser
2. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Grote

Vielleicht sollten wir uns von dem
Aberglauben lossagen
alles verstehen zu müssen
und uns zu der Einsicht bekehren
im Höchstfall imstande zu sein
mit unserem Unverständnis verständnisvoll
umgehen zu können.

(M. Bickel)

Gewidmet meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung

1.1. Historischer Überblick über die Entwicklung der kontrollierten Hypotension 1

1.2. Indikationen für die kontrollierte Hypotension 11

1.3. Kontraindikationen der kontrollierten Hypotension 13

1.4. Mortalitätsrate bei der kontrollierten Hypotension 15

1.5. Allgemeiner Überblick über die Auswirkungen der kontrollierten Hypotension auf bestimmte, vitale Organe

a. Gehirn 16

b. Herz 22

c. Leber 24

d. Nieren 25

e. Lunge 26

1.6. Kurze Vorstellung der heute zur kontrollierten Hypotension verwendeten Pharmaka mit ihren Wirkungen und Nebenwirkungen

a. Trimethaphan 28

b. Labetalol 31

c. Volatile Anästhetika 1. Halothan 32

2. Isofluran 34

d. Adenosintriphosphat (ATP) 35

e. Nitroglycerin 38

1.7. Natrium-Nitroprussid (SNP) 42

1.8. Wirkungsmechanismus von SNP 43

1.9. Operative Anwendungsmöglichkeiten von SNP 44

Seite

1.10.	Nichtoperative Anwendungsmöglichkeiten von SNP	45
1.11.	Auswirkungen von SNP auf verschiedene Organsysteme	
	a. Lunge	47
	b. Nieren	48
	c. Leber	49
	d. Herz	51
	e. Gehirn	53
1.12.	SNP-Dosisbedarf	57
1.13.	SNP-Metabolismus und Cyanidintoxikation	60
1.14.	Möglichkeiten der Prophylaxe bzw. Verhinderung von Cyanidintoxikationen	64
1.15.	Tachyphylaxieentwicklung bei SNP-Anwendung	65
1.16.	Endokrine Ursachen der Reboundhypertension nach SNP	67
1.17.	Gefahren der Reboundhypertension	73
1.18.	Klinische Eignung von SNP zur kontrollierten Hypotension	73
1.19.	Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie des Blutdurckrebounds nach kontrollierter Hypotension mit SNP	
	1. Ausschleichen	74
	2. ß-Blocker	74
	3. Saralasin	76
	4. Captopril	77
	5. Kalziumblocker	79
1.20.	Ziel der vorliegenden Studie/Fragestellung	81
1.21.	Kurze Vorstellung von Urapidil	82

Seite

II. Durchführung
2.1. Patientenkollektiv/Demoskopische Daten 86
2.2. Anästhesiologisches Management 86
2.3. Meßtechnik/untersuchte Parameter 88
2.4. Statistische Auswertung 90

III. Ergebnisse
Darstellung der Ergebnisse 91
3.1. Legenden zu den Abbildungen 95
3.2. Abbildungen 97
3.3. Tabellen aller Meßwerte (Minimal-Median-Maximalwert) 103

IV. Diskussion 111

V. Zusammenfassung 119

VI. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen 121

VII. Literaturverzeichnis 122

1.1. Historischer Überblick über die Entwicklung der kontrollierten Hypotension

Die Geschichte der Blutdruckmessung begann 1828 als Poiseuille das Quecksilbermanometer erfand und Riva-Rocci eine aufblasbare Manschette zur indirekten Blutdruckmessung konstruierte. Im Jahr 1905 beschrieb dann Korotkow die nach ihm benannten Töne, die auch heute noch die Kriterien für die Messung des systolischen und diastolischen Druckes sind. Seine Auskultationsmethode wird bis zum heutigen Tag in der von ihm beschriebenen Weise angewandt. Es überrascht, daß in der Anästhesie über viele Jahre sehr wenig Gebrauch von dieser doch so simplen Methode gemacht wurde. Es war bis vor 40 Jahren üblich, nur bei sehr schwierigen und blutungsreichen Operationen den Blutdruck zu messen. Von einem geübten "Narkotiseur" wurde lediglich erwartet, daß er den Druck "klinisch" anhand der Veränderungen des Radialispulses beurteilen konnte. Sicherlich konnten dadurch grobe Veränderungen bemerkt werden - gelegentlich wurden sie sogar gemessen! - aber ihre Bedeutung wurde oft falsch interpretiert. Im Prinzip wollten sowohl der Chirurg als auch der Anästhesist nichts anderes als nur einen genügend hohen Blutdruck. Das damalige Desinteresse an der Druckmessung kann man auch daraus ableiten, daß in den damaligen Lehrbüchern der Anästhesie nichts über Blutdruck oder seine Messung zu finden ist. Viel Wert wurde jedoch auf klinische Zeichen gelegt, wie z. B. Farbe und Feuchtigkeit der Haut, Körpertemperatur und auf den Füllungszustand der oberflächlichen Venen. Deshalb überrascht es, wenn man hört, daß bereits Harvey Cushing (1917) die Überwachung des Druckes forderte und Hewer (1943) sogar verlangte, daß während der gesamten Operationsdauer der Blutdruck und die Atemfrequenz alle 5 Minuten routinemäßig erfaßt werden müssen. Chirurgen und Anästhesisten waren jedoch der einhelligen Meinung, es müsse intraoperativ ein stabiler Druck herrschen, der unter den jeweiligen Bedingungen möglichst hoch zu sein hatte und gegebenenfalls sogar künstlich zu er-

höhen war, denn nur das dachte man, gebe dem Operationsteam die höchstmögliche Sicherheit.
In diesen relativ einmütigen Meinungszustand platzten Griffiths u. Gillies (1948) hinein, die über eine Versuchsserie mit absichtlich herbeigeführter Hypotension mittels hoher Spinalanästhesie berichteten, mit deren Hilfe eine Reduzierung des Blutverlustes und eine einfachere Durchführung schwieriger Operationen erreicht werden sollte. Dieses Ereignis erschütterte nicht nur die bis dahin bestehende Selbstgefälligkeit, sondern löste auch Reaktionen aus, die in den folgenden Jahren zu einer Erweiterung der Medizin und der Therapie führte und unser Wissen um Pharmakologie und Physiologie enorm vergrößerte. Es ist verständlich, daß diese neue Technik, die im totalen Gegensatz zu den alten, wohletablierten Methoden stand, eine hitzige Diskussion ins Rollen brachte. Vom heutigen Standpunkt aus ist die ganze Aufregung gar nicht mehr so verständlich, da bereits seit 1912 bekannt war, daß Operationswunden unter Spinalanalgesie "erfreulich trocken" sind (Pitkin u. Teaneck, 1928); diese Beobachtung wurde auch durch Koster (1928) bestätigt.
Cushing (1917) hob deutlich hervor, daß der Blutverlust, der bei allen normalerweise angewandten Methoden auftrat, eine Hauptkomplikation bei Operationen sei, die nur allzuoft den Tod des Patienten zur Folge habe. Nichtsdestotrotz verzeichnete er mit Genugtuung, daß eben diese großen Blutverluste oft zu einem trockenen OP-Feld führten. Derartige Beobachtungen führten dann in den Jahren um 1940 zur Entwicklung der hämorrhagischen Hypotensionsmethode, die heute als obsolet zu betrachten ist, da sie für den Patienten nicht zu verantwortende, vitale Gefahren in sich birgt. Die Idee der Technik, die nach tierexperimenteller Erprobung (Kohlstead, 1943) auch bei schwierigen neurologischen Operationen am Menschen angewandt wurde (Gardner, 1946), bestand in der Überlegung, mittels intraoperativer Blutentnahme den Druck zu senken und ihn durch postoperative Reinfusion wieder auf den ursprünglichen Wert zu heben. Da diese Technik

den Patienten in eine Art Schockzustand versetzte, war sie natürlich nur begrenzt anwendbar. Bald darauf beschrieb Bisland (1951) schwere Nebenwirkungen der Arteriotomie und prangerte insbesondere die Gefahr eines Gewebeschadens infolge Sauerstoffmangels an. Er sprach auch die Befürchtung aus, der entstehende Schockzustand könne irreversibel werden. Gillies (1950) hatte schon früher bemerkt, daß durch die Entblutung gute Operationsbedingungen und speziell die Reduktion der Wandspannung zerebraler Tumoren und Aneurysmen sogar verhindert werden; er richtete sein Augenmerk speziell auf zwei Gefahren: die Vasokonstriktion und die Gewebshypoxie, die unweigerlich mit der Entblutung und dem dadurch entstandenen hämorrhagischen Schock verbunden waren. Außerdem gestatte diese Technik nur äußerst schwierig die Kontrolle des aktuellen Blutdruckes, da die Kanülierung der A. radialis eine Blutleere im "Meßarm" zur Folge hatte. Dies und die schwierige Steuerbarkeit führten zusammen mit Meldungen über Nebenwirkungen und Todesfälle schlußendlich zu der Meinung, daß diese Methode die physiologischen Grenzen durchbricht und der Patient durch sie in großer Gefahr ist. Deshalb wurde sie nur noch bei hoffnungslosen Fällen angewandt. Glücklicherweise wurde in der Folgezeit ihre Anwendung auch deshalb überflüssig, weil die Entwicklung zur normovolämischen Hypotension fortschritt.

Sympathikusblockade mit Hilfe spinaler Techniken (Ganglienblockade

In der Folgezeit wurde mit der von Griffith u. Gillies (1948) angegebenen Methode der hohen Spinalanästhesie experimentiert, die unterhalb des Spinalblockes eine tiefe Hypotension bewirkte - ohne die Nachteile der Arteriotomie. Die Ergebnisse waren für die gesamte Chirurgie vielversprechend. Davidson (1950) und Enderby (1950) untersuchten Pentamethonium unter dem Aspekt der pharmakologisch induzierten Drucksenkung. Auch andere Ganglienblocker wie z. B. Hexamethonium, Pentolinium, Trimetaphan (Moyer et al., 1954; Larson, 1964) und Homatropin wurden hinsichtlich ihrer Eignung als hypotensiv wirksame Pharmaka untersucht (Enderby, 1964). Obwohl

die Spinaltechnik relativ einfacher war, konnte sie nicht bei allen Operationen angewandt werden, weil die Verminderung des Druckes nicht immer zuverlässig eintrat und oft nur unzureichend war.

Variation des Blutdruckes durch Veränderung der Patientenlagerung

Ein erster Erfolg, der zusätzlich die wesentlichen Vorteile der normovolämischen Hypotension beinhaltete, wurde durch die Kombination von Ganglienblockade und Oberkörperhochlage des Patienten erzielt (Enderby, 1950). Eine Steuerung der Hypotensionstiefe war möglich, indem man die Schräglage veränderte. Cottrell et al. (1980) meinen zu dieser Technik: "in der Kopfhochlage produziert die Anziehungskraft ein venöses Pooling in den Extremitäten, was zu einer effektiven Reduzierung des Blutrückstromes zum Herzen führt. Dies vermindert das Herzzeitvolumen und den mittleren, arteriellen Druck (MABP). Wenn die Autoregulation des Hirns bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen jedoch bereits beeinträchtigt ist (z. B. durch gefäßaktive Pharmaka), sollten derartige Lageveränderungen nur sehr vorsichtig zur Anwendung kommen, da eine passive Flowveränderung und damit eine Hirnperfusionsdruckänderung auftreten kann." Enderby (1964) führt in seiner Arbeit aus, daß es zu der gewünschten Hypotension erst kommen kann, wenn mittels der Ganglienblockade die physiologische Kreislaufumstellung, die durch Lageveränderungen normalerweise ausgelöst wird, aufgehoben wird; wenn also die Vasomotorenreflexe blockiert werden. Ein grosses Problem sah er auch bereits schon in der durch diese Methode ausgelösten Ischämie höher gelegener Körperteile, denn eine Niveaudifferenz von 2,5 cm (Herz - betreffendes Körperteil) schlägt sich in einem Druckabfall von 2 mmHg nieder (Enderby, 1954 a). Der Druckabfall in der zerebralen Zirkulation könnte demnach zu einer insuffizienten Hirnperfusion führen. Es wird deshalb in dieser Arbeit ein "klinisches Minimum" von 60 mmHG systolisch empfohlen (vergleiche auch: Grace, 1961 und Shenkin u. Bouzarth, 1970), bei dem es bei keinem der nachuntersuchten Patienten zu Zeichen

einer Hirnschädigung gekommen ist (Eckenhoff et al., 1963 b). Entscheidender als der systolische Druck sei allerdings der MABP. Die Frage welcher Druck bei chirurgischen Interventionen "als normal" anzusehen sei, beantwortet Enderby in der gleichen Veröffentlichung (1964) dahingehend, daß "es zwecklos ist, von einem 'normalen Blutdruck' zu sprechen oder anzunehmen, ein derartiger Druck sei ein Beweis für die Sicherheit der Operation. Voraussetzung ist lediglich, daß keine Verkleinerung des Blutvolumens eintritt, die Sauerstoffversorgung gut ist und daß die Hypotonie nur durch Vasodilatation hervorgerufen wird, und nicht wie im Schock von Vasokonstriktion begleitet ist." Der Begriff der in der angelsächsischen Welt "postural ischaemia" genannten Provokation einer Hypotension durch Veränderung der Körperlage wurde übrigens von Dale im Jahr 1949 geprägt, nachdem er im Queen Victoria Hospital von East Grinstead Zeuge einer der ersten Operationen in Hypotension nach dieser Technik wurde (Enderby, 1985 a). Ganz verstanden wurden damals jedoch die Hintergründe nicht, wie es denn infolge der erzielten Hypotension zu einem trockenen OP-Feld kommen konnte.
Bald wurden auch Forderungen laut, die offensichtlichen Vorteile für die Chirurgie, die durch Hypotension erzielbar waren, auf möglichst vielen operativen Gebieten anzuwenden. Dies führte zwangsläufig zu Anwendung in offenkundig ungeeigneten Fällen. So war es auch unvermeidbar, daß der Enthusiasmus bald nachließ und viele Anästhesisten aufgeschreckt wurden durch Berichte über unerklärliche Zwischenfälle oder infolge dauernden Mißerfolgs bei der Anwendung der Methode.
In der Folgezeit wurde also nach neuen Wegen Ausschau gehalten. Tetraethylammonium (TEAB), Hexamethonium und Pentolamin (Enderby, 1954 b) wurden erprobt. Die mit diesen Substanzen erzielbaren Effekte waren aber zu schwach, oder mit Tachyphylaxie verbunden, oder zu ausgeprägt, weil sie auch eine zu starke Drucksenkung auslösen konnten. Die Möglichkeit, die Wirkung vor der Anwendung abzuschätzen, war zudem gering, und die Unterbrechung der Hypotension erfolgte mit-

tels Verabreichung von Vasopressoren - was gewiß nicht gerade die physiologischste Art ist, eine Ganglienblockade zu beenden.
Saunders (1952) erfand dann eine Unterdruckkammer, mit der man beachtliche Drucksenkungen auslösen konnte. Ihre Anwendung wurde aber - trotz besserer Erfolge - wegen der umständlichen Bedienung bald wieder verlassen.
Nicht viel später führten Magill et al. (1953) in England eine weitere, richtungsweisende Neuerung ein, die kontinuierliche i. v. - Applikation von Trimethaphan - einem kurzwirkenden Ganglienblocker. Von allen Autoren, die über diese neue Methode berichteten, wurde fast ausnahmslos die leichte Anwendbarkeit, die ausreichende Hypotensionstiefe und die verbesserten Operationsbedingungen infolge der leichteren Kontrollierbarkeit gerühmt. "Schade ist nur" - meint Enderby (1985 a) - "daß die leichte Anwendbarkeit der Methode viele Anästhesisten dazu veranlaßte, sich entweder der physiologischen Gesetze, denen die Kontrolle des Blutdruckes unterliegt, nicht mehr ganz bewußt zu sein, oder sich ihnen gegenüber zumindest unkritisch zu verhalten." Bald wurden auch warnende Stimmen laut (Davison, 1951; Shackleton, 1951), die aber zunächst nicht groß beachtet wurden.
In den Fünfziger Jahren entwickelte sich dann - zumindest in England - eine Gegenströmung gegen die kontrollierte Hypotension, die durch das erste Buch über diese Technik (herausgegaben von Little, 1956) ausgelöst wurde. In dieser Monographie werden die Ergebnisse einer Umfrageaktion betreffs kontrollierter Hypotension unter englischen Anästhesisten (Hampton u. Little, 1953) und einer entsprechenden amerikanischen Studie miteinander verglichen. Während sich in der englischen Studie eine Komplikationsrate von "nur" 1 : 32 und eine Mortalitätsrate von 1 : 459 ergab, erbrachte die amerikanische Arbeit eine Komplikationsrate von 1 : 27 und eine Mortalitätsrate von 1 : 136. Insgesamt waren in diese beiden groß angelegten Studien 27.930 Patienten einbezogen; die Gesamtkomplikationsrate betrug 1 : 31, die Gesamtmortalitätsrate 1 : 291 (Little, 1956).

Daß das Interesse an dieser Technik nicht ganz verschwand, verdankt die Medizin v. a. zwei Männern, die sich für ihre (Wieder-)Fortführung stark machten: Enderby und McIndoe. Enderby (1985 a) konstatierte in einem Brief an Hampton u. Little: "Die Technik der kontrollierten Hypotension sollte nur von erfahrenen Anästhesisten - und auch nur nach ausreichendem Training - angewandt werden. Diese Voraussetzungen scheinen jedoch nur auf eine kleine Zahl von Anästhesisten zuzutreffen... die Komplikationen und fatalen Vorkommnisse, die vorgekommen sind, scheinen mir mehr auf Irrtümern, die Technik und das Verständnis betreffend zu basieren, als auf irgendetwas anderem." Der andere, der realisierte, welchen Fortschritt die kontrollierte Hypotension für die Medizin bedeutete, war McIndoe der feststellte, daß die kontrollierte Hypotension so wichtig sei, "daß es an den Anästhesisten selbst liegt, sie sicher zu gestalten" (Enderby, 1985 a).

Hauptsächlich Enderby war es jedoch, der immer wieder darauf hinwies, daß die Mißerfolge der Technik nicht so sehr von der Methode selbst bestimmt seien, sondern von dem mangelnden physiologischen Wissen der Anwender und der immer noch mangelhaften Art und Weise, den Blutdruck zu messen. Dies versuchte er mit einer Arbeit über seine ersten 250 Fälle von Operationen in Hypotension zu belegen; hierin stellte er den Herzstillstand - v. a. in der Anfangsperiode der Hypotension - als größtes Problem dar, was aber mit einer verbesserten Druckmessung auch besser in den Griff zu bekommen sei (Enderby, 1952). In der Einführung des Oscillometers und der nun bestehenden Möglichkeit einer exakten und v. a. kontinuierlichen Druckmessung, sah er einen weiteren Schritt zur Lösung dieses Problems (Enderby, 1956). Auch auf die Notwendigkeit des physiologischen Verständnisses und die Beachtung der Dosis bei den allgemein angewandten hypotensiven Mitteln wurde in dieser Arbeit hingewiesen.

Mit der Einführung der Muskelrelaxantien (d-Tubocurarin, Decamethonium, Gallamin) stand ab 1952, zusammen mit der kontrollierten Ventilation (v. a. PEEP), eine weitere Mög-

lichkeit zur Verfügung. Trotzdem gab es immer noch Probleme, weil der Blutdruck nicht genügend tief abfiel, die Antwort auf die Methode oft unverhersehbar und die Aufrechterhaltung der Hypotension schwierig war.
Mit Forschungen über die Wirkung von Halothan bei Tieren, die ab Anfang des Jahres 1951 unternommen wurden (Raventós, 1961) und der Feststellung der klinischen Anwendbarkeit beim Menschen als Anästhesiemittel (Johnstone, 1956), verlagerte sich das Interesse endgültig wieder hin zur Drucksenkung, zumal man herausfand, daß die hypotensive Wirkung von Halothan auch ohne gleichzeitige Anwendung von Ganglienblockern zu erzielen war. "Halothan brachte einen beachtenswerten Durchbruch bei der Lösung der technischen Probleme der kontrollierten Hypotension. Früher war man nur darauf bedacht, quasi in einer Gewaltaktion, den niedrigen Druck so schnell wie möglich zu erreichen, wobei man sich keine Gedanken darüber machte, wie er auch etwas langsamer gesenkt werden könnte, oder wie er wieder angehoben werden könnte, wenn er nicht adäquate Werte erreichte. Es war allgemeingültige Erfahrung, daß die meisten Ganglienblocker eine Tachyphylaxie bewirkten, wobei die Initialdosis gewöhnlich auch die einzig effektive war. Nur Trimetaphan zeigt oft eine drucksenkende Wirkung in Form einer Leiter. Halothan nun veränderte diese Reaktionen, indem es erlaubte, die Hypotension sowohl leichter als auch schonender herbeizuführen, mit der Gewißheit, ein gutes Ergebnis zu bekommen, da ja die Wirkung von Halothan in einer Dämpfung der vasculären Reflexe besteht und so ein gleichmäßiger und konstanter Blutdrucklevel über die gesamte OP hinweg leichter aufrechterhalten werden konnte" (Enderby, 1985 a). Für die Anwendbarkeit von Halothan sprachen auch die Arbeiten von Enderby (1960) und Murtagh (1960).
In einem Vortrag in Basel weist Enderby (1963) darauf hin, daß die derzeit beste Methode zur kontrollierten Hypotension eine von Fall zu Fall verschieden zu kombinierende Anwendung von 1) Ganglienblockade 2) Lageveränderung 3) Überdruckbeatmung und 4) Halothan darstellt. Im weiteren führt

er die seinerzeit bereits bekannten Vor- und Nachteile der verschiedenen Teilkomponenten auf.
Die schrittmacherinduzierte Hypotension - von Diamant et al. (1967) diskutiert - vermindert über eine Erhöhung der Herzfrequenz fortschreitend die diastolische Ventrikelfüllungszeit, das Schlagvolumen, die Herzauswurfleistung und den MABP. Für das Myokard ergeben sich daraus folgende Nachteile, die die Methode obsolet machen: Es resultiert eine Verminderung der Sauerstoffversorgung bei gleichzeitig maximalem Energieverbrauch. Eine Behinderung der Herzauswurfleistung hat außerdem eine Unterperfusion des Gewebes und damit eine metabolische Azidose zur Folge. Eine weite Verbreitung dieser Technik kam auch durch die mit einer Schrittmacherimplantation verbundenen Gefahren und die Arrhythmiegefahr nicht zustande (Cottrell et al., 1980).
Anfangs der Sechziger-Jahre veröffentlichte Enderby (1961) die Ergebnisse einer Studie über 9.107 Fälle von kontrollierter Hypotension in den Jahren 1950 - 1960, die als erste groß genug war, eine Analyse der Vorteile dieser Technik zu machen und zu zeigen, daß die Hypotension sicher angewandt werden konnte. Er berichtet über 9 Todesfälle, von denen 4 - 5 infolge nicht adäquater Ventilation, der Rest infolge Luftembolie, Nebenniereninsuffizienz oder diabetischer Hypoglycämie eintraten. Zum verbesserten Verständnis der Reaktionen des Kreislaufs, des Hirnkreislaufs und der Beziehung der Hypotension zum pulmonalen Gasaustausch, trugen dann die Arbeiten von Eckenhoff et al. in den Jahren 1962 und 1963 bei (Eckenhoff, 1962; Eckenhoff et al., 1963 a, b).
Mit der Entwicklung und dem Einsatz von Sympatholytika wie z. B. Guanethidin (Holloway et al., 1961) glückte wiederum ein Schritt in Richtung pharmakologische Beeinflußung des Blutdruckes, die durch die Einführung der ß-Blocker im Jahr 1965 - die bereits 1958 von Powell und Slater (1958) hergestellt werden konnten - noch weiter verbessert wurde. Schon 1962 wurde das Propranolol entwickelt, das bis heute als der Prototyp der ß-Rezeptorenblocker überhaupt gilt und in

den meisten wissenschaftlichen Untersuchungen mit ß-Blockern als Vergleichssubstanz verwendet wird (Rhein-Pharma, 1981). In der Anästhesie wurden ß-Blocker erstmals von Johnstone (1966) und Hellewell u. Potts (1966) eingesetzt. Letztere benutzten es bei der Hypotension um Tachykardien, die als Nebenwirkungen von Ganglienblockern auftraten, zu verhindern und um eine bessere Kontrolle der Hypotension zu erreichen.

Bereits sehr früh erkannte Johnson (1929) die hypotensiven Fähigkeiten des Nitroprussidnatriums (SNP) und wandte es auch schon beim Menschen an; die potentiell toxischen Eigenschaften dieser Substanz waren ebenfalls schon teilweise bekannt. Page et al. (1955) setzten das SNP erfolgreich zur Therapie der Hypertension ein. Hale et al. (1960) stellten eine dosisabhängige Hypotension durch Interaktion mit der glatten Gefäßmuskulatur fest und Moraca et al. (1962) benützten es zur Nierenarteriografie und bei der hypertensiven Krise. Den ersten großen Bericht über die Anwendung von SNP erarbeiteten Taylor et al. (1970). Doch noch im Jahr 1974 bezeichnete Enderby das Mittel als das "Enfant terrible der induzierten Hypotension" (Enderby, 1985 a).

Die Diskussion um die Hypotension ist bis heute nicht verstummt, es existieren immer noch die gegensätzlichsten Meinungen. "Die Ursache für diese, auch noch heute bisweilen die Gemüter erhitzende Kontroverse" schreibt Landauer (1976) - "ist wohl hauptsächlich dem Umstand zuzuschreiben, daß das Ziel eines bluttrockenen Operationsfeldes vielfach auf physiopharmakologisch schlecht gangbaren und für den Patienten gefährlichen Wegen angesteuert wurde". Zusammenfassend meint Enderby (1985 a): "Die Ansichten über den Blutdruck haben in der Anästhesie in den 30 Jahren seit der Entwicklung der hypotensiven Anästhesie einen kompletten Frontenwechsel durchgemacht. Während früher bereits der kleinste Hinweis auf einen abfallenden Druck mit Alarmstimmung registriert wurde und sofortige Aktionen auslöste, ihn umgehend wieder nach oben zu bekommen, wird heute weitestgehend akzeptiert, daß auch ein beträchtlicher Druckabfall sicher toleriert werden kann. Oft bedeutet dies sogar für

den Patienten eine Menge Vorteile." Leigh (1975) schreibt: "Ausdrücke wie 'physiologischer Mißbrauch' wurden von Gegnern der Methode benützt, es ist aber so, daß eine gut geplante und sorgfältig ausgeführte kontrollierte Hypotension keinen größeren physiologischen Mißbrauch darstellt als die Anästhesie per se oder etwa das Messer des Chirurgen." "Um aber die Methode zu verstehen und um sie so sicher als irgend möglich anzuwenden, ist es wichtig, die Effekte, die ein niedriger Blutdruck an den lebenswichtigen Organen wie Herz, Lunge und Gehirn auslöst. genauestens zu studieren" (Enderby 1985 a)

... und dazu soll die vorliegende Arbeit beitragen!

1.2. Indikationen für die kontrollierte Hypotension

In seinem Artikel "Indikations for hyptensive anaesthsia" berichtet der Chirurg R. Beare (1985) über seine in 28-jährigem Umgang mit der kontrollierten Hypotension gewonnenen Erfahrungen. Als oberstes Gebot, das die Anwendung einer Hypotension gestattet, erklärt er den höchstmöglichen Profit für den Patienten. Die Vorteile der kontrollierten Hypotension können folgendermaßen beschrieben werden:

1) ein Blutverlust kann soweit vermindert werden, daß eine Transfusion mit allen ihren Gefahren (Hepatitis, AIDS) vermieden wird, oder zumindest die Zahl der benötigten Transfusionseinheiten drastisch gesenkt wird (Thompson et al., 1978; Ahlering et al., 1983).
2) die Operationsdauer ist herabgesetzt, da der Operateur weniger Zeit zur Blutstillung benötigt und er zudem noch einen besseren Überblick über das OP-Feld hat. Dies führt zu einer Verminderung des Stresses langer Operationen sowohl beim OP-Team, als auch beim Patient.
3) die Präzision einer Operation ist gesteigert, da anatomische Strukturen in einem bluttrockenen OP-Feld leichter identifiziert werden können und außerdem die Wahrschein-

lichkeit herabgesetzt ist, zufällig irgendwelche Strukturen - speziell Nervengewebe - zu zerstören.

4) Pathologische Gewebe, die sich nur durch minimale Variationen von Struktur und Farbe vom Gesunden unterscheiden, können ebenfalls besser erkannt werden. Dadurch ist es möglich, speziell Tumoren mit größerer Präzision zu exzidieren, was für den Patienten natürlich von immensem Vorteil ist.
5) Schwellungen und dadurch induzierte Verschiebungen in der Struktur, wie sie nach Lokalinfiltrationen mit vasokonstriktorischen Pharmaka auftreten, werden bei Hypotension nicht beobachtet, was v. a. bei diffizilen Operationen die Arbeit wesentlich erleichtert.
6) Operationswunden - speziell nach großen Eingriffen - heilen nach kontrollierter Hypotension schneller und unter weniger Komplikationen ab (Eckenhoff, 1978). Voraussetzung ist allerdings, daß die Haut- und Unterhautgefäße bereits zu Beginn der Operation durchtrennt werden und nicht etwa am Ende der OP noch große Hautschnitte vorgenommen werden. Denn nur so kann die natürliche Blutgerinnung während der Zeit der Hypotension die Gefäßstümpfe verschließen (Beare, 1985).
7) Postoperativ treten weniger Blutungen und Ödeme auf, die Gewebevoraussetzungen für eine normale Wundheilung sind also verbessert , was die Gefahr einer postoperativen Wundinfektion ebenfalls herabgesetzt (Eckenhoff, 1978). Die Technik der kontrollierten Hypotension wird, da man die Senkungsrate durch Kopfhochlagerung noch verstärken kann, natürlicherweise vor allem bei intrakraniellen Eingriffen (zur Minderung der Gefäßwandspannung) angewendet: Moraca et al. (1962); Locksley (1969); Corkill u. Hodgson (1973); Landauer (1976); Peterschmidt et al. (1977); Bayer et al. (1978); Ekhart et al. (1978); Khambatta et al. (1979 a + b); Cottrell et al. (1980); Spring et al. (1980); Landauer (1981); Spring et al. (1983); Welter et al. (1983).

Aber auch in anderen chirurgischen Teilgebieten wird und wurde die kontrollierte Hypotension angewendet:

Augen	: Beare (1985) (zur Verminderung des intraocularen Drucks)
Bauchchirurgie	: Rauscher et al. (1978)
HNO	: Wildsmith et al. (1973); Kerr (1977); Rollason (1983)
Urologie	: Grace (1961); Bodmann (1962); Schiffmann u. Fuchs (1966); Ahlering et al. (1983)
Orthopädie	: Schiffmann u. Fuchs (1966); Davis et al. (1974); McNeil et al. (1974); Fahmy et al. (1976); Fahmy (1978); Thompson et al. (1978); Grundy et al. (1979); Marshall et al. (1981)

1.3. Kontraindikationen der kontrollierten Hypotension

"Die Notwendigkeit während der Hypotension eine adäquate Perfusion des Gehirns und des Myokards zu garantieren, unterstreicht die Voraussetzung die Patienten zu selektionieren, um eine sichere Anwendung zu garantieren. Strenge Kriterien sind jedoch für das Gehirn anzuwenden, da dieses Organ weder so leicht noch so exakt wie das Herz zu kontrollieren ist" (Enderby, 1985 b). Kontraindikationen sind ihmzufolge:

1) Zerebrale Gefäßverschlüsse in der Anamnese. (Zur Erklärung: Während der Hypotension spielt die Hirnautoregulation zur Aufrechterhaltung des zerebralen Blutflußes (CBF) eine entscheidende Rolle, die jedoch bei bereits vorgeschädigtem Gehirn nicht mehr zuverlässig funktioniert und so auch bei Druckwerten, die normalerweise eine ausreichende Perfusion garantieren, eine Minderperfusion eintreten kann).
2) (Insulinabhängige) Diabetiker: Dandona et al. (1978, 1979) haben gezeigt, daß bei diesen Patienten die Reagibilität der zerebralen Gefäße alteriert ist, und sie

nicht fähig sind, einen gesenkten Druck mit einem gesteigerten Blutfluß (CBF) zu kompensieren, was wiederum die Gefahr der Unterperfusion des Gehirns in sich birgt.

3) Endarteriitis der Carotis bzw. Carotisstenosen: dies bedeutet eine schwere, mechanische Behinderung des Blutflußes. Es sind in diesem Fall normale oder sogar erhöhte Systemdrucke nötig, um eine ausreichende Hirnperfusion während Anästhesie zu gewährleisten.

Relative Kontraindikationen

1) Angina pectoris oder Myokardinfarkt: Da es weder für das Mykoard, noch für ein anderes Organ, eine für die Perfusion ganz sicher ausreichende Druckhöhe gibt, ist es in diesem Fall am günstigsten, den MABP nicht unter 80 mmHg zu senken und dabei nicht zu schnell vorzugehen (Enderby, 1985 b). Entscheidend für die koronare Perfusion ist jedoch der diastolische Blutdruck (siehe S. 22).
2) Arterieller Bluthochdruck: Dies ist keine Kontraindikation, sofern der Druck nicht zu schnell auf zu tiefe Werte abgesenkt wird. Im Vergleich zum gesunden Normotoniker darf der Blutdruck natürlich nicht auf zu niedrige Werte verringert werden, will man verhindern, daß die Organperfusion des an höhere systemische Drucke adaptierten Patienten empfindlich gestört wird; empfohlen wird, einen systolischen Druck von 80 mmHg nicht zu unterschreiten (Grace, 1961). Patienten mit chronischer Hypertension oder gestörter Hirnautoregulation benötigen höhere CPP- und CBF-Werte, um einen ausreichenden Hirnmetabolismus zu garantieren. Bei der Operation eines Hypertonikers muß demnach an dieses Faktum gedacht werden, will man nicht durch zu tiefe Hypotension den Operationsnutzen mit dem Risiko einer Störung des Hirnmetabolismus erkaufen.
3) Lungenfunktion: Der Gasaustausch wird durch Pneumonien,

Bronchitiden usw. verständlicherweise beeinträchtigt, was wiederum eine kontrollierte Hypotension schwierig gestaltet oder unsicher macht, zumal die bei Hypotension eintretende Totraumvergrößerung (Eckenhoff et al.,1963 a) das Problem der CO_2-Abatmung noch vergrößert.

4) Alter: Das Alter ist keine entscheidende Kontraindikation für die kontrollierte Hypotension, da bei älteren Patienten die Sensitivität gegenüber hypotensiven Mitteln normalerweise gesteigert ist und die Kontrolle des Blutdruckes oft einfacher ist. Patienten unter 30 Jahren benötigen allerdings oft gleichzeitig ß-Blocker, um die Tachykardie, die durch einige Hypotensiva ausgelöst wird, zu unterdrücken. Der Dosisbedarf an ß-Blockern läßt jedoch mit zunehmendem Alter nach, was auch ein Hinweis auf eine im Alter verminderte sympathotone Innervation ist.

Allgemein ausgedrückt ist es jedoch schwierig, exakt diejenigen Umstände aufzuführen, bei denen eine kontrollierte Hypotension kontraindiziert ist, denn bestimmte Krankheiten z. B. Aneurysmen oder arteriovenöse Mißbildungen, sind schon von sich aus lebensgefährlich. So muß man also immer die Risiken der Anästhesie und der kontrollierten Hypotension gegen die Risiken potentieller Komplikationen abwägen (Gordon, 1981).

1.4. Mortalitätsrate bei der kontrollierten Hypotension

Die widersprüchlichen Angaben, die früher über die Sicherheit der Methode gemacht wurden (vergl. "Historischer Überblick"), dürften wohl darauf zurückzuführen sein, daß sowohl die genauen physiologischen Auswirkungen auf bestimmte Organsysteme, als auch die relativen Kontraindikationen noch nicht so genau bekannt waren, wie dies heute der Fall ist. Enderby (1980) stellte die Ergebnisse von 9.256 Patienten, die in den Jahren 1960 - 1976 unter Hypotensionsbedingungen operiert wurden zusammen, dabei ergab sich, daß

nur 2 Patienten von dieser großen Gesamtzahl gestorben waren. Kerr (1977) berichtete bei 700 Fällen über keinen einzigen Todesfall. Wenn man bedenkt, daß bei einer "Normalen Anästhesie" eine Mortalitätsrate von ungefähr 1 : 10.000 eintritt (Lunn u. Mushin, 1982), ist die Risikorate bei einer zusätzlich angewendeten, gut geführten kontrollierten Hypotension inzwischen auf einen der normalen Anästhesie vergleichbaren Level gesunken. Bei kontrollierten Studien, die auf die Untersuchung von Unterschieden zwischen kontrollierter Hypotension und normaler Anästhesie angelegt waren und psychometrische Tests, Hirnfunktionsmessungen, Herz-, Nieren- und Leberfunktion jeweils vor und nach der Operation umfaßten, konnten keine Unterschiede festgestellt werden (Eckenhoff et al., 1964; Rollason et al., 1971; Thompson, 1978).

1.5. Allgemeiner Überblick über die Auswirkungen der kontrollierten Hypotension auf bestimmte, vitale Organe

In diesem Abschnitt soll anhand der bereits existierenden Literatur der Einfluß des unter Hypotensionsbedingungen gesenkten Organperfusionsdruckes und anderer wichtiger Parameter auf verschiedene vitale Organe beleuchtet werden.

1.5.a. Gehirn

Die Hauptfrage, die sich bei der Anwendung der kontrollierten Hypotension stellt: Welcher mittlere, arterielle Blutdruck (MABP) ist nötig, um eine ausreichende Organperfusion sicherzustellen?, ist natürlich gerade für das Gehirn von lebenswichtiger Bedeutung. Eine Hypotension sollte idealerweise den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) nur in solchen Grenzen vermindern, die den zerebralen Blutfluß (CBF) nicht senken. Dies tritt ein, wenn das zirkulierende Blutvolumen und das Herzzeitvolumen (HZV) annähernd auf normalen Wer-

ten bleiben, obwohl der zerebrale Gefäßwiderstand (CVR) abnimmt (Cottrell et al., 1980).
Es ist bekannt, daß das Hirn über einen Autoregulationsmechniasmus verfügt. Darunter versteht man die Fähigkeit des Gehirngefäßbettes, auf einen Abfall des CPP mit einer Vasodilatation - also einer Verminderung des CVR - zu reagieren (vice versum), um einen ausreichenden CBF zu garantieren (Kuschinsky u. Wahl, 1978). Es handelt sich also um eine Relation zwischen Perfusionsdruck und Blutfluß und nicht um eine Beziehung zwischen Blutdruck und Blutfluß! Diese Reaktion tritt mit einer Zeitverzögerung von 1,5 - 2 min. ein. Die Dilatation der zerebralen Gefäße als Antwort auf einen Druckabfall wurde erstmals von Fog (1938) beobachtet.
Es existieren zwei verschiedene Theorien, die dieses Autoregulationsphänomen zu erklären versuchen:

1) Myogene Theorie: Die Dilatation der Hirngefäße ist eine lokale Antwort der glatten Gefäßmuskulatur auf einen Abfall des transluminalen Druckes.
2) Metabolische Theorie: Die Gefäßerweiterung ist als Ergebnis einer Anhäufung dilatotorisch wirkender Stoffwechselprodukte zu werten, die als Ausdruck einer temporären Flowreduktion anfallen.

Es ist jedoch anzunehmen, daß beide Mechanismen gemeinsam wirken, zumal bekannt ist, daß die Anpassung des zerebralen Blutflußes (CBF) an die metabolischen Anforderungen des Hirngewebes hauptsächlich durch lokale chemische Faktoren wie z. B. Konzentrationsveränderungn von H^+, K^+, Ca^{2+}, Adenosin oder Variationen der Osmolarität vermittelt werden und neben dieser lokal-chemischen Komponente auch noch neurogene, humorale und eventuell sogar myogene Faktoren eine Rolle spielen. Die Regulation des CBF wird also durch so viele verschiedene Teilbedingungen garantiert, daß es nicht möglich ist, einen Mechanismus zu nennen, dem sie einzig und ausschließlich unterliegt (Betz, 1972; Kuschinsky u. Wahl, 1978). Der Grad der Hypotension, der dabei zu einem Abfall der Gehirndurchblutung führt, ist von Patient

zu Patient verschieden (Shekin u. Bouzarth, 1970; Strunin, 1975).
Die normale CBF-Schwankungsbreite liegt bei 17 - 76 ml/100 g/min (Lassen, 1959). Der Hirnmetabolismus kann beim Gesunden jedoch nicht mehr aufrechterhalten werden, wenn der CPP unter 40 mmHg fällt (Siesjö u. Zwetnow, 1970) bzw. wenn der kritische CBF-Wert von 18 ml/100 g/min für mehr als 5 - 10 min. unterschritten wird (Boysen et al., 1974). Die Energiesubstanzen des Hirns (ATP, Phosphocreatinin, Glucose, Glucose-6-Phosphat und alpha-Ketoglutarat) sinken bei nicht adäquatem CBF ab. Daraus resultiert ein Anstieg der Lactat- und Pyruvatkonzentration und des Lactat/Pyruvat Quotienten im Sinne einer Lactatazidose des Hirngewebes, was auf gesteigerte Glykogenolyse und cerebrale Ischämie hindeutet. Veränderungen dieser Art wurden bei MABP-Werten unter 50 mmHg gefunden (Cottrell et al., 1980; Michenfelder u. Theye, 1977). Außerdem wurden bei CPP-Werten kleiner als 40 mmHg auch EEG-Abnormalitäten beobachtet (Cottrell et al., 1980; Cucchiara et al., 1980). Die Wiederherstellung der Normalzustände ist jedoch erreichbar; wenn der MABP unverzüglich wieder angehoben wird (McDowall, 1985).
Die Grenzen der Autoregulation, die einen ausreichenden CBF von 40 - 60 ml/100 g/min garantieren, werden heute mit CPP-Werten von 60 - 160 mmHg angegeben (Cucchiara et al., 1980). Betz (1972) benennt den kritischen unteren Grenzwert ab dem die Hirnautoregulation nicht mehr effektiv ist, mit 60 - 80 mmHg (MABP). Kuschinsky u. Wahl (1978) geben diesen kritischen Wert mit den systolischen Drucken von 70 mmHg (bei hämorrhagischer Hypotension) und 40 mmHg (bei Pharmaka-induzierter Hypotension) an. Die allgemein anerkannte maximale Hypotensionstiefe liegt damit wohl bei 60 mmHg systolisch (Smith u. Wollman, 1972; Strandgaard et al., 1973; Strunin, 1975; Lindop, 1975). Allerdings ist - wie bereits angedeutet - der CPP und nicht der MABP die entscheidende Größe: Der Perfusionsdruck ist die Differenz der arteriellen und venösen Drucke (vor und nach dem Organ gemessen). Der Druck in den zerebralen Venen ist unter Normo-

tensionsbedingungen annäherend gleich dem mittleren intrakraniellen Druck (mICP), sodaß man den Perfusionsdruck (CCP) mit folgender Formel beschreiben kann:

$$CPP = MABP - mICP$$

Das bedeutet, daß der CPP im allgemeinen 10 mmHg niedriger als der MABP ist. Der Unterschied zwischen Blutdruck (MABP) und CPP erlangt z. B. dann Bedeutung, wenn entweder der Venendruck (ZVD) oder der intrakranielle Druck erhöht ist (z. B. bei einem Patienten mit intrakraniellem Tumor, der einen ausreichenden CPP-Wert erst mit höheren MABP-Werten erreichen kann). Dies muß man bei der Wahl der Hypotensionstiefe wissen und beachten. Bei sehr tiefen CPP-Werten ist außerdem noch die Gefahr einer zerebralen Thrombose erhöht, was zu bleibenden Schädigungen des Hirns führen kann (Torvik u. Skullerud, 1976).

Bedingungen, unter denen die Autoregulation gestört ist

1) Chronische Hypertoniker benötigen höhere CPP-Werte als der Normotensive um einen ausreichenden Hirnmetabolismus zu garantieren (Cottrell et al., 1980), da sie einen erhöhten CVR haben, der sich bei Senkung des CPP nicht adäquat verringert, wie es zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden CBF nötig wäre. Diese Patienten verfügen demnach zwar über eine Autoregulation, aber die Spannweite, über die der CBF konstant gehalten werden kann ist schmaler (Smith u. Wallman, 1972). Wenn bei Hypertonikern der Druck abgesenkt wird, treten die klinischen Zeichen einer Ischämie (Nausea, Verschwommenes Sehen, Schwindel, Ohnmacht) früher auf als beim Gesunden (Kety et al., 1950; Strandgaard et al., 1973). Obwohl man diese Erfahrung nicht unbedingt auf anästhesierte Patienten übertragen kann, nehmen manche Anästhesisten als tiefsten Wert der Hypotension bei diesen Patienten den ihnen eigenen, präoperativen Blutdruck, abzüglich 20 mmHg (Howatt, 1982). Tiefere CPP-Werte als

die üblicherweise beim Gesunden angewendeten sind demnach nur zulässig, wenn die zur Anästhesie verwendeten Pharmaka den Hirnstoffwechsel herabsetzen (Cottrell et al., 1980). Bei behandelten Hypertonikern verbessert sich die angeführte Spannweite allerdings sehr weit in Richtung Normalverhalten (Hoffmann et al., 1982 b).

2) Veränderungen des $PaCO_2$: Der arterielle PCO_2 bestimmt als wesentlicher Faktor die Höhe des CBF (Smith u. Wollman, 1972; Strunin, 1975). Hyperkapnie führt zur cerebralen Vasodilatation (Plum et al., 1968), wobei eine Erhöhung des $PaCO_2$ um 1 mmHg mit einem korrespondierenden Anstieg des CBF um 1 ml/100 g/min beantwortet wird (Strunin, 1975). Das heißt, in den Grenzen von $PaCO_2$ 20 - 80 mmHg führt eine Veränderung von 1 mmHg zu einer gleichsinnigen Veränderung des CBF um 2 % (Harp u. Wollman, 1973). Smith u. Wollman (1972) geben die $PaCO_2$ Grenzen mit 20 - 60 mmHg an. Umgekehrt bewirkt ein Abfall des $PaCO_2$ eine ausgeprägte cerebrale Vasokonstriktion und damit einen CBF-Abfall auf Werte, die die O_2-Versorgung gefährden können (Harp u. Wollman, 1973). Bei einem MABP-Abfall unter 50 mmHg ist allerdings die Abhängigkeit des CBF vom $PaCO_2$ aufgehoben. Dann ist der CBF nur noch vom CPP abhängig (McDowall, 1985) - ausgenommen die speziellen Umstände während einer SNP-induzierten Hypotension, während der selbst bei sehr niedrigen systemischen Drucken von unter 30 mmHg (MABP) eine ausreichende Hirnperfusion (CBF) sichergestellt ist und auch eine Hypocapnie keinen signifikanten CBF-Abfall auslösen kann (Morris et al., 1985 a). Die geschilderten Umstände unterstreichen die Notwendigkeit, eine Hypocapnie während Hypotension - sofern sie nicht mit SNP erzielt wurde - zu vermeiden.

3) Veränderungen des PaO_2: Änderungen in der arteriellen Sauerstoffspannung beeinflußen ebenfalls den CBF. Hohe O_2-Spannungen können toxische Effekte in Bezug auf die Hirnfunktion auslösen: das Hirn schützt sich dann selbst durch Vasokonstriktion mit konsekutivem CBF-Abfall

(Strunin, 1975). Es ist also möglich, daß das Verabfolgen hoher Sauerstoffkonzentrationen während kontrollierter Hypotension nicht günstig auf den CBF wirkt - obwohl der zusätzlich zur Atemluft zugemischte O_2-Anteil nötig ist, um die Effekte der Hypotension auf den pulmonalen Gasaustausch auszugleichen (Eckenhoff et al., 1963 a). Eine ausgeprägte Hyperventilation führt außerdem zu Konzentrationsanstieg von Lactat im Gehirn, Jugularvenenblut und Liquor: Gesunde scheinen jedoch selbst mehrstündige Hyperventilation, die den $PaCO_2$ auf bis zu 20 mmHg absenkt, ohne cerebral-metabolische Dekompensation zu vertragen (Harp u. Wollman, 1973).

4) Veränderungen der Körpertemperatur: Hypothermie bewirkt zerebrale Vasokonstriktion, führt also zu einem CBF-Abfall - vice versum. Entsprechend der "Van't Hoff-Regel" existiert eine lineare Beziehung zwischen CBF, zerebralem O_2-Metabolismus und Körpertemperatur. Ein Abfall der Körpertemperatur um 10°C kann eine gleichsinnige CBF-Veränderung und eine Reduktion des Hirnmetabolismus um bis zu 55 % bewirken; dies entspricht einem Q_{10}-Wert von durchschnittlich 2,23 (Michenfelder u. Theye, 1968; Strunin, 1975).
5) Zustände nach Cerebralinfarkt (Fieschi et al., 1968; Skinhoj et al., 1970): Hierbei sollte auf die Anwendung der Hypotension verzichtet werden, da die Arteriolen, die die infarzierten Gebiète versorgen, durch die anfallenden Stoffwechselprodukte, die sich infolge der Mangeldurchblutung bilden, maximal dilatiert sind. In den betreffenden Gebieten ist der CVR also minimal. Wird nun der CPP infolge kontrollierter Hypotension noch weiter abgesenkt, kann der CVR nur noch in den nicht betroffenen gesunden Gebieten abfallen, was dem infarzierten Gebiet noch zusätzlich Blut entzieht. Dieser Mechanismus ist bekannt unter dem Begriff des "local steal phenomenon" (Betz, 1972) oder auch "Rockefellerphänomen".
6) nach Subarachnoidalblutungen (Heilbrun et al., 1972).
7) bei Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen, bei denen

die untere Grenze der Autoregulation um bis zu 14 mmHg nach oben verschoben ist (Nornes et al., 1977).

1.5.b. Allgemeine Auswirkungen einer Hypotension auf das Herz

Der Sauerstoffbedarf des Herzens variiert und zwar abhängig von der myokardialen Arbeit, die eine Funktion des Herzzeitvolumens und des Widerstandes darstellt (Herzarbeit = Schlagvolumen x MABP). Wenn nun bei Hypotension der MABP abfällt, sinkt auch der koronare Blutfluß; geschieht dies zusammen mit einem Abfall der Herzarbeit, ist eine kardiale Ischämie unwahrscheinlich (Lindop, 1975). Die koronare Blutversorgung erfolgt zu 80 % in der Diastole; sinkt nun die Herzfrequenz, steigt nicht nur die Diastolendauer, sondern auch das Verhältnis Distolen-/Systolendauer, was einem verbesserten O_2-Angebot für das Myokard entspricht. Substanzen, die eine Tachykardie vermindern, können demnach einer kardialen Ischämie vorbeugen (Green, 1985 b). Tachykardieinduzierte Hypotension erweist sich so als höchst gefährlich und ist abzulehnen (siehe S. 9).
Der koronare Gefäßwiderstand - und damit der koronare Blutfluß - unterliegt einer Autoregulation (Strunin, 1975), die Widerstandsveränderungen sind jedoch nicht so ausgeprägt wie im Gehirn (Lindop, 1975) und u. a. abhängig vom myogenen Tonus, Zustand des sympathischen Nervensystems und v. a. von myokardial-metabolischen Veränderungen (Merin, 1973) speziell vom $PaCO_2$, dessen Abfall einen Anstieg des koronaren Gefäßwiderstandes zur Folge hat (Gorlin u. Herman, 1978). Arterielle PCO_2-Änderungen können ferner das Herzzeitvolumen und dadurch den koronaren Blutfluß verändern. $PaCO_2$-Änderungen zwischen 20 - 40 mmHg betreffen v. a. die Hirnperfusion; von 40 - 55 mmHg jedoch ist ein Anstieg des HZV feststellbar - der mit ß-Blockern verhindert werden kann (Strunin, 1975).

Leichte koronarischämische Zustände sind möglich bei Drucken unter 60 mmHg systolisch (Rollason u. Hough, 1960). Während kontrollierter Hypotension wird das EKG eingesetzt, um diese Zustände zu erkennen. EKG-Zeichen der Ischämie sind: ST-Senkung, Abflachung oder Inversion der T-Welle. Der hypertone Patient ist dabei stärker auf Ischämie sensibel (Lindop, 1975). Eine schnelle Senkung des MABP ist verbunden mit früherem Auftreten von Ischämiezeichen im EKG (Rollason u. Hough, 1969). Prompte Wiederanhebung des Druckes kann jedoch die Ischämiezeichen selbst bei Patienten mit Kornarer Herzkrankheit wieder zum Verschwinden bringen (Kaplan u. King, 1976).
Ein Myokardinfarkt ist eine relativ ungewöhnliche Komplikation. Bei einer Serie von 1.000 älteren, prostatektomierten Patienten traten 7 Fälle auf, wobei bei 3 eine schwere koronare Herzkrankheit bereits bekannt war; dies entspricht einer Häufigkeit von 0,7 % (Grace, 1961). Little berichtet über 18 Fälle von koronarer Thrombose bei 27.930 Fällen (Little, 1955). Dies entspricht einer Häufigkeit von 0,064 %. Werden Fälle mit Herzstillstand hinzugerechnet, kommt er auf 58 Zwischenfälle (0,2 %).Da bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Verlauf einer Hypotension ein erniedrigter Perfusionsdruck bei gleichzeitiger Tachykardie ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf bewirken kann, sollten derartige Patienten (genauso wie solche mit cerebrovascularen Erkrankungen, angeborenen Herzfehlern oder Erkrankungen des peripheren Gefäßsystems) nicht für eine kontrollierte Hypotension in Betracht gezogen werden (Braun et al., 1985).
Bei der Untersuchung der herzspezifischen Enzyme CPK-MB und LDH während kontrollierter Hypotension konnten keine Änderungen festgestellt werden (Thompson et al., 1978). Die v. a. bei intrakraniellen Operationen häufig geübte Technik der rigorosen Drucksenkung birgt für den Patienten auch Gefahren. Schon beim Kreislaufgesunden kann eine Hypotension - die mit Herzzeitvolumenabnahme einhergeht - zu einer Störung der Sauerstoffversorgung vitaler Organe führen

(Hess et al., 1976).
"Als Reaktion auf das niedrige HZV kommt es oft zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes auf neuronalem und humoralem Weg. Damit vermehren sich für den insuffizienten linken Ventrikel die Nachbelastung und das enddiastolische Volumen; der linksventrikuläre Füllungsdruck steigt weiter an. Die damit verbundene Zunahme der Wandspannung erhöht den myokardialen Sauerstoffverbrauch beträchtlich. Diese Verschlechterung der energetischen Situation des linken Ventrikels ist meist die Ursache für ein plötzliches Herzversagen" (Hess et al., 1976). Enderby (1961) berichtet über 4 Fälle von Herzstillstand in einer Serie von 9.107 Patienten.
Für das Sauerstoffangebot ist die Hämoglobinkonzentration im Blut der limitierende Faktor. Das ist auch die Ursache dafür, daß Umstände, die die O_2-Abgabe ans Gewebe erschweren, genau berücksichtigt werden müssen, wie z. B. sinkender $PaCO_2$ als Ergebnis einer Hyperventilation oder Transfusion alter Blutkonserven, die mit Citrat stabilisiert sind, weil dadurch ein Mangel an 2,3-Diphosphoglycerat eintreten kann, was die Hb/O_2-Dissoziationskurve nach links verschieben kann (Green, 1985 b).
Zusammenfassend kann man sagen, daß ischämische Myokardveränderungen bei kontrollierter Hypotension unwahrscheinlich sind, wenn der Blutdruck laufend kontrolliert wird und eine unnötig tiefe Hypotension vermieden wird.

1.5.c. Allgemeine Auswirkungen einer Hypotension auf die Leber

Die Leber erhält 70 % ihrer Blutversorgung über das Splanchnikusgebiet, also über die Vena porta, und 30 % über die A. hepatica. Da das Splanchnikusgebiet sehr stark mit sympathischen Nervenfasern versorgt wird, können Änderungen im PCO_2, PO_2 oder pH zu einer Änderung des Leberblutflußes (LBF) führen. Im Gegensatz zu anderen Organen ver-

fügt die Leber jedoch nicht über eine Autoregulation (Strunin, 1975; Lindop, 1975). Das bedeutet, daß eine Hypotension auch zu einem Abfall des Flow in der Leber führen muß. Dies könnte zu einer Verlängerung der Halbwertzeit von Pharmaka führen, z. B. zu einen prolongierten Abbau des als Antwort auf eine Hypotension vermehrt freigesetzten Renins (Khambatta et al., 1979 a). Es existiert jedoch auch die Meinung, die Leber verfüge sehr wohl über eine Autoregulation (Greenway u. Stark, 1971; Gelman u. Ernst, 1977). Einigkeit besteht aber in der Ansicht, daß die Auswirkungen einer Hypotension auf den LBF abhängig sind von der Methode - also den zur kontrollierten Hypotension verwendeten Pharmaka, dem Ausmaß und der Dauer des Blutdruckabfalls (Hainsworth, 1985). Hainsworth vertritt die Meinung: "Druckabfälle haben, solange der MABP nicht unter 80 mmHg sinkt, nur einen geringen Einfluß auf den LBF".

1.5.d. Allgemeine Auswirkungen einer Hypotension auf die Nieren

Wie beim Gehirn gibt es auch für den renalen Blutfluß (RBF) einen Grenzwert, unter dem eine akute Nierenschädigung eintritt - dieser variiert jedoch von Individuum zu Individuum (Strunin, 1975). Es existiert eine RBF-Autoregulation, sofern ein renaler Perfusionsdruck von 90 - 190 mmHg nicht über- oder unterschritten wird (Miles et al., 1954), dies entspricht annäherungsweise einem systolischen Blutdruck von 100 - 190 mmHg (Eigler et al., 1979). Die RBF-Autoregulation ist jedoch bei Allgemeinanästhesie aufgehoben (Strunin, 1975); arterielle Druckänderungen werden dann von gleichsinnigen RBF-Änderungen begleitet. Ein Abfall des RBF ist bereits bei Senkung des $RR_{syst.}$ auf 80 - 90 mmHg feststellbar (Larson et al., 1974), bei arteriellen Drucken unter 70 mmHg stoppt der Urinfluß (Lindop, 1975).
Der O_2-Verbrauch der Niere von 8 - 10 ml/100 g/min ist vom RBF abhängig und steigt bzw. fällt proportional zum RBF, was

zu einer konstanten $AVDO_2$ von 1,5 Vol% führt (Eigler et al., 1979). Eine arterielle Hypoxie bis PO_2 50 mmHg hat keinen Effekt auf den RBF, aber eine Hyperkapnie bewirkt eine Sympathische Antwort, die zu RBF-Abfall führt (De-Wardener, 1973).
Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist ebenfalls autoreguliert (Strunin, 1975), fällt jedoch bei kontrollierter Hypotension signifikant ab (Behnia et al., 1979).
In seiner großen Studie über 9.107 Hypotensionfälle berichtet Enderby (1961) über keine renalen Komplikationen, was sich mit den Ergebnissen von Davis et al. (1974) und Thompson et al. (1978) deckt. Strunin (1975) stellt fest: "Vorausgesetzt, die induzierte Hypotension reduziert den RBF nicht unter den für die Niere kritischen Wert, ist eine Nierenschädigung unwahrscheinlich."
Auswirkungen auf die Niere bei kontrollierter Hypotension resultieren jedoch v. a. in der Sekretion von Renin, das als Reaktion auf den RBF-Abfall vermehrt ausgeschieden wird (Strunin, 1975; Scherer et al., 1982), denn bei Hypotension ist eine Erhöhung der Plasmareninaktivität (PRA) festzustellen (Hainsworth, 1985). (Vergleiche auch die Ausführungen über das Renin-Angiotensin-System bei der Besprechung der Reboundhypertension Seite 67).

1.5.e. Allgemeine Auswirkungen einer kontrollierten Hypotension auf die Lunge

Es ist bekannt, daß bereits eine normale Anästhesie den Gasaustausch in der Lunge verschlechtern kann, was v. a. auf eine Verlagerung des Diaphragmas nach oben (Froese u. Bryan, 1974) mit nachfolgender Verringerung der funktionellen Residualkapazität zurückzuführen ist.
Eine Hypotension beeinträchtigt nachhaltig die pulmonale Effektivität, ablesbar an einer Zunahme des alveolären Totraums (Lindop, 1975), die erstmals 1963 von Eckenhoff et al. (1963 a) quantitativ erfaßt wurde. Dieser Arbeit lag die

Beobachtung zugrunde, daß eine kontrollierte Hypotension oft zu unerwartet hohen $PaCO_2$-Werten führte. Eckenhoff et al. stellten bei ihren Messungen eine Totraumvergrößerung von bis zu 80 % bei Hypotension in Oberkörperhochlage unter Trimethaphan gegenüber 35 % des Atemzugvolumens bei normal anästhesierten Patienten fest. Eine gleichsinnige Erhöhung des andexspiratorischen CO_2 und arteriellen PCO_2 wurde ebenfalls gemessen. Dies führte zur Forderung nach Erhöhung des Atemzugvolumens - also künstlicher Beatmung - und erhöhter Sauerstoffkonzentration im Einatemgemisch bei kontrollierter Hypotension. Die dadurch u. U. auslösbare Kombination Hypokapnie/arterielle Hypotension ist jedoch ungünstig für den Hirnkreislauf (siehe oben). Die Totraumvergrößerung hat insofern aber auch eine günstige Seite, als sie das Ausmaß einer durch unbeabsichtigt starke Hyperventilation ausgelösten Hypokapnie abschwächt und außerdem eine leichte Hyperkapnie das Herzzeitvolumen etwas anhebt (Lindop, 1975). Bei der kontrollierten Hypotension kann eine Verschlechterung der Relation Ventilation/Perfusion aufgrund folgender Ursachen auftreten (Spence u. McCulloch, 1985):

1) Ein reduzierter pulmonaler Perfusionsdruck führt zu einem unverhältnismäßig höheren Flow in den unteren, schlecht belüfteten Teilen der Lunge i. S. eines gesteigerten Rechts-Links-Shunts.
2) Bestimmte Pharmaka können eine Veränderung des Bronchialkalibers bewirken und dadurch zu einer Umverteilung der Ventilation führen.
3) Veränderungen im Muster der Spontanatmung (z. B. höhere Atemfrequenz oder vermindertes Atemzugvolumen oder beides) verstärken die Belüftung v. a. der oberen, schlecht durchbluteten Teile der Lunge.
4) Künstliche Beatmung hat denselben Effekt wie 3) und stellt für den pulmonalen Blutfluß noch zusätzlich einen mechanischen Widerstand dar, wenn der alveoläre Druck den pulmonalen Gefäßdruck übersteigt.

Es besteht Übereinstimmung in der Meinung, daß pulmonale Störungen infolge kontrollierter Hypotension verringert werden können, wenn das Herzzeitvolumen ungefähr auf prähypotensiven Werten gehalten wird. Der Einfluß von Änderungen im Druck der pulmonalen Arterien ist unsicher (Spence u. McCulloch, 1985).
Beachtenswert ist auch noch der Mechanismus der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion, durch den schlecht oxygenierte bzw. ventilierte Lungenbezirke zugunsten von gut belüfteten von der Perfusion "abgeschaltet" werden, was zwar den Totraum vergrößert, aber die Oxygenation des Blutes verbessert.
Postoperative pulmonale Komplikationen nach Hypotension sind nicht bekannt (Lindop, 1975); bei Lungenkranken ist aber eine kontrollierte Hypotension allgemein gefährlicher, da derartige Patienten scheinbar eine stark behinderte Lungendurchblutung haben, die einen hohen Druck in der A. pulmonalis voraussetzt; eine Hypotension kann somit die Aufrechterhaltung des Lungenkreislaufs unmöglich machen (Bodmann, 1962) und zu einer kritischen Unterperfusion der Lunge mit Störung der Ventilations-/Perfusionsverhältnisse führen.

1.6. Kurze Vorstellung der heute zur kontrollierten Hypotension verwendeten Pharmaka mit ihren Wirkungen und Nebenwirkungen

1.6.a. Trimethaphan (T)

Die spezifisch ganglienblockierende Wirkung von Trimethaphan wurde erstmals von Randall et al. (1949) aufgezeigt. Die Einführung in die Klinik erfolgte durch Magill et al. (1953) in England.
Trimethaphan wird schnell durch die Plasma-Cholinesterase inaktiviert und renal ausgeschieden; es gehört mit einer Halbwertzeit von 1 - 2 min (Cottrell et al., 1980) zu den kurzwirkenden und daher gut steuerbaren, nicht depolarisierenden

Ganglienblockern (Hess et al., 1976). Die ganlioplegische Wirkung auf acetylcholin-empfindliche Synapsen führt zur Blockade sowohl sympathischer, als auch parasympathischer Impulse (Marcus u. Kalff, 1977; Spring et al., 1979), wodurch eine Relaxation der Gefäßmuskulatur eintritt. Trimethaphan besitzt gleichzeitig einen direkten Einfluß auf den Tonus der glatten Muskulatur im Sinne einer arteriellen und venösen Gefäßdilatation (Goodman u. Gilman, 1975). Ausserdem verursacht es eine Histaminfreisetzung (Landauer, 1976; Wang et al., 1977), was theoretisch die Ursache für PaO_2-Abfälle infolge Atelektasen und Shuntbildungen in den Lungen oder sogar von ICP-Anstiegen sein könnte (Larson, 1964; Cottrell et al., 1980) und außerdem zu Bronchospasmen führen kann. Seine Wirkung ist altersabhängig, wodurch sich eine Hypotension bei jungen Patienten schlechter erzielen läßt (Adams, 1975; Marcus u. Kalff, 1977).
Das aufgezeigte Wirkprofil hat folgende, im Rahmen einer Allgemeinanästhesie unerwünschte , Wirkungen (Landauer, 1976; Marcus u. Kalff, 1977):

1) Hemmung adrenerger Efferenzen im Bereich der $ß_2$-Rezeptoren, was zu einer Erhöhung des Bronchialwiderstandes und damit u. a. zu Gefahren für Asthmatiker führen kann.
2) Kritische Senkung des sympathoadrenal gesteuerten Blutzuckerspiegels mit Hypoglykämiegefahr.
3) Blockade des Ganlion ciliare, was zu einer die eigentliche Hypotensionsphase noch Stunden überdauernden Mydriasis und damit zu erschwerter postoperativer Beurteilung der cerebralen Situation führt (vergl. auch Spring et al., 1979).
4) Eine funktionell einer $ß_1$-Blockade entsprechende Verminderung der sympathischen Innervation, die eine kardiodepressive Wirkung mit Abnahme des Herzzeitvolumens zur Folge hat.

Ferner wirkt T. am Herzen negativ inotrop und führt zu einem herabgesetzten Wirkungsgrad und einer Zunahme des O_2-Verbrauchs trotz leichter Verbesserung des koronaren Blutflußes (Hess et al., 1976; Wang et al., 1977). Desweiteren

wird über das Auftreten reflektorischer Tachykardien mit Abnahme des Schlagvolumens (Hess et al., 1976) aber auch über Bradykardie (Wang et al., 1977) berichtet. Sehr oft konnte man auch eine Tachyphylaxie beobachten (Landauer, 1976; Hess et al., 1976; Marcus u. Kalff, 1977; Landauer, 1981), was die Konstanthaltung des gewünschten Hypotensionsgrades erschwert und dazu zwingt, die Einleitungsdosis entsprechend hoch zu wählen, weil nachträgliche Korrekturen oft nur schwer realisierbar sind.

Hirndurchblutung und Autoregulation bleiben - ausreichenden Systemdruck vorausgesetzt - unbeeinflußt (Landauer, 1981). Jedoch verzeichneten Michenfelder u. Theye (1977) einen signifikanten Abfall der cerebralen ATP-Konzentration und eine sign. Zunahme des Gehirn-Lactat-Spiegels - was eine gesteigerte glykolytische Aktivität nahelegt - bereits bei MABP-Werten um 50 mmHg; dies tritt bei anderen Mitteln nicht oder erst dann auf, wenn der CPP unter 40 mmHg respektive der CBF auf Werte kleiner als 20 ml/100 g/min (Astrup et al., 1977) abfällt. Bei einer MABP-Senkung unter 40 mmHg mittels T. oder Halothan stellten Michenfelder und Theye (1977) außerdem den im Vergleich zu anderen hypotensiven Pharmaka stärksten CBF-Abfall fest (vergl. auch entsprechende Ergebnisse von Ishikawa u. McDowall, 1980). Ein ICP-Anstieg durch T. konnte nicht festgestellt werden (Turner et al., 1977), weshalb T. besonders für die Hochdrucktherapie neurochirurgischer Patienten geeignet sei (Cottrell et al., 1980).

Die Möglichkeit einer direkten cerebralen Toxicität wird ebenfalls diskutiert, weshalb man Hypotensionswerte unter MABP 50 mmHg mit T. nicht ansteuern sollte, zumal auch noch EEG-Abnormalitäten zu erwarten sind, die bei anderen Pharmaka erst bei tieferen Werten auftreten (Cottrell et al., 1980; Ishikawa u. McDowall, 1980).

Ein PRA-Anstieg konnte während und nach kontrollierter Hypotension mit T. nicht festgestellt werden, wohl aber eine intraoperativ gesteigerte Pulsfrequenz und eine nach Absetzen der Droge erhöhte Adrenalin- und Noradrenalinkonzentration (Lane et al., 1980).

Das Abklingen der Wirkung kann bis zu 0,5 Std. dauern, weshalb größere Manipulationen am Patienten in dieser Zeit nur mit äußerster Vorsicht möglich sind, da er seiner schützenden Kreislaufreaktionen in dieser Zeit beraubt ist (Landauer, 1976).

1.6.b. Labetalol

Labetalol ist ein kompetitiver α_1 und ß-Rezeptorenblocker (Richards, 1976), der im Gegensatz zu anderen -Blockern den Blutdruck ohne Begleittachykardie absenkt, da er eben noch ß-Blockereigenschaften besitzt. Es ist sogar eher mit einer Bradykardie zu rechnen, vor allem bei Patienten die älter als 50 Jahre sind. Bei schweren Fällen muß mit einem Parasympatholytikum z. B. Atropin interveniert werden, was aber zu einem Wiederanstieg des Blutdruckes führt (Cope u. Crawford, 1979).
Die erfolgreiche i. v. - Anwendung von Labetalol bei schwerer Hypertension (Agabiti-Rosei et al., 1975) veranlaßte Scott et al. (1976) zur Erprobung von Labetalol zur kontrollierten Hypotension. Sie stellten einen signifikanten Blutdruckabfall entsprechend einem Abfall des Herzzeitvolumens, des peripheren Widerstandes und der Herzfrequenz fest (Scott et al., 1978). Der Druckabfall auf zu tiefe Werte muß unverzüglich durch Gabe eines α-Synergisten korrigiert werden, da sonst die Gefahr eines Herzstillstandes besteht (Green, 1985 a). Vasoaktive Substanzen können jedoch bei maximal α-blockierten Hunden - im Gegensatz zu ß-blockierten! - u. U. nicht mehr wirken (Otto et al., 1981), wodurch es zu Schwierigkeiten bei der Wiederherstellung des präoperativen Druckes in der postoperativen Phase kommen kann.

1.6.c. Volatile Anästhetika

1) Halothan

Die blutdrucksenkende Wirkung von Halothan kommt primär durch eine dosisabhängige Minderung der myokardialen Kontraktilität zustande (Prys-Roberts et al., 1972, 1974; Beer u. Beer, 1973; Landauer, 1976; Cottrell et al., 1980) mit nachfolgender Reduzierung des Herzzeitvolumens (Spring et al., 1979), die die eigentliche Hypotensionsphase bis zu 30 min überdauern kann (Larsen et al., 1979). Erhöht man nämlich die Halothankonzentration im Einatemgemisch auf das 4 - 6 fache der minimalen alveolären Konzentration (MAC) - was 3 - 4 Vol% entspricht - sinkt der Blutdruck rasch ab (Marcus u. Kalff, 1977). Weiterhin ist Halothan negativ chronotrop (Marcus u. Kalff, 1977; Peyton et al., 1982) und kann zu Bradykardien führen (Adams, 1975). Auch eine negativ inotrope Komponente existiert (Larsen et al., 1979).
Peyton et al. (1982) berichten über einen protektiven Aspekt bezüglich des Herzens trotz feststellbarem Abfall des HZV, der Herzminutenarbeit, der Herzfrequenz und des koronaren Flow, da Halothan eine verbesserte Sauerstoffutilisation erlaubt (bei zweiminütiger artifizieller Ischämie), obwohl bei halothaninduzierter Hypotension eine koronare Konstriktion auftritt, die autoregulativ einer Hyperperfusion entgegenwirkt und die Durchblutung solange vermindert ist, wie Herzleistung und Sauerstoffbedarf herabgesetzt sind (Marcus u. Kalff, 1977). Die kardiovasculären Veränderungen sind jedoch nach Absetzen von Halothan schnell reversibel (Eger et al., 1970). Desweiteren kommt es zur Vasodilatation in Haut, Hirn und Splanchnikusgefäßen, jedoch fällt der periphere Widerstand nicht signifikant ab, weil der Tonus der Skelettmuskulatur und der Nierengefäße gleichzeitig ansteigt (Marcus u. Kalff, 1977; Cottrell et al., 1980).
Diskutiert wird auch eine zentrale Wirkung. Eine durch Halothan ausgelöste Außerkraftsetzung des medullären Vasomotorenzentrums bewirkt herabgesetzte Aktivität des autonomen Nervensystems und eine verminderte Barorezeptorenantwort

(Price et al., 1963; 1965; Duke et al., 1977). Burn et al. (1957) zeigten, daß eine 0,5 - 4,4 %-ige Halothankonzentration eine verminderte Übertragung in sympathischen Ganglien zur Folge hat.

Eine Hypotension wird erleichtert durch eine gleichzeitige kontrollierte Deatmung, wodurch es möglich wird, die Halothankonzentration im Einatemgemisch schneller und effektiver zu verändern (Murtagh, 1960), also eine möglichst geringe Dosis zu verabreichen, was sich auch auf die postulierten organtoxischen Stoffwechselprodukte des Halothan (Cottrell et al., 1980) günstig auswirkt.

Am Gehirn bewirkt Halothan eine cerebrale Gefäßdilatation, die zur Zunahme des cerebralen Blutflußes (CBF) führt (Strunin, 1975; Peterschmidt et al., 1977). Das intrakranielle Blutvolumen nimmt damit ebenfalls zu, was zu einem Hirndruckanstieg führen kann (Turner et al., 1977; Spring et al., 1979; Cottrell et al., 1980). Eine Hyperventilation vor Halothangabe kann diesen Druckanstieg jedoch verhindern (Adams et al., 1972). Bei ansteigender Halothankonzentration geht die Autoregulation des Hirnkreislaufs verloren (Keaney et al., 1973 b). Eine Kombination von ICP-Anstieg und MABP-Abfall kann zu einem Absinken des cerebralen Perfusionsdruckes (CPP) unter 40 mmHg führen, was eine cerebrale Ischämie zur Folge hätte (Cottrell et al., 1980), jedoch üben die meisten Anästhetika einen protektiven Einfluß auf das Hirn aus, indem sie den cerebralen Stoffwechsel reduzieren (Marcus u. Kalff, 1977; Heuser u. Kottler, 1985). Andererseits ist bei Systemdrucken größer als 150 mmHg - infolge der Vasodilatation - die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines cerebralen Ödems und damit auch die Möglichkeit sekundärer neurologischer Störungen erhöht (Cottrell et al., 1980). Larsen et al. (1977) berichten jedoch bei Hundeversuchen über erhaltene Autoregulation, keine Änderung der Hirndurchblutung und nur unwesentliche ICP-Anstiege bei einem MABP von 50 mmHg.

Es ist noch wichtig zu wissen, daß Halothan die Wirkung anderer hypotensiver Pharmaka potenziert (Marcus u. Kalff,

1977) und die Sensibilität der Halothan-anästhesierten Patienten gegenüber diesen Mitteln erhöht ist. Deshalb sollten Konzentrationen von 0,5 Vol% nicht überschritten werden, bis sich der volle hypotensive Effekt eingestellt hat, denn anderenfalls könnte ein kritischer Blutdruckabfall eintreten (Green, 1985 a).
Bezüglich der Nierenwirkung liegen sowohl Berichte über verminderte, als auch vermehrte Durchblutung bei reduzierter glomerulärer Filtration vor (Marcus u. Kalff, 1977).
Folgende Argumente sprechen - zusammenfassend dargestellt - gegen eine Anwendung von Halothan zur kontrollierten Hypotension in der Neurochirurgie (Cottrell et al., 1980):
1) es sind hohe Dosen nötig.
2) ein ICP-Anstieg tritt bereits vor Duraeröffnung auf.
3) Verlust der Autoregulation der zerebralen Durchblutung.
4) Hirnödemgefahr.
5) erhöhte Morbidität.
Die negativen Wirkungen bezüglich des Herz-Kreislauf-Systems führten dazu, daß Halothan als Mittel zur kontrollierten Hypotension weitestgehend aufgegeben und durch Isofluran ersetzt wurde.

2) Isofluran
Dieses Pharmakon verfügt über bessere Eigenschaften - trotz ganz ähnlicher cardiovasculärer Effekte. In Bezug auf das Gehirn hat Isofluran eine ausgeprägt den Zerebralstoffwechsel senkende Wirkung. Der Anstieg des intrakraniellen Druckes ist weniger ausgeprägt als unter Halothananästhesie; allerdings sollte Isofluran bei Patienten mit erhöhtem ICP nicht eingesetzt werden (Larsen, 1985).
Der Hauptunterschied zu anderen volatilen Anästhetika besteht darin, daß die Herzfunktion relativ gut aufrecht erhalten bleibt, kaum negativ inotrope Wirkungen eintreten, der Herzrhythmus stabil ist und daher bei gleichzeitiger Adrenalingabe ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer Arrhythmie besteht. Beobachtete Herzfrequenzanstiege erscheinen klinisch unbedeutend und die Anwendung von Iso-

fluran zusammen mit ß-Blockern führt nur zu geringen Beeinträchtigungen der Kreislaufeffekte (Green, 1985 a). Der wichtigste Vorteil von Isofluran ist die außerordentlich geringe Metabolisierung und - dadurch bedingt - die vermutlich fehlende Leber- und Nierentoxizität (Larsen, 1985).

1.6.d. Adenosintriphosphat (ATP)

Die vasodilatatorischen Eigenschaften von Adeninverbindungen wurden von Drury u. Szent-Györgyi (1929) beschrieben. Erste Versuche mit ATP eine Hypotension zu erzielen, unternahmen Hatano et al. (1959). Durch Arbeiten von Fukunaga et al. (1982 a), Hoffman et al. (1982 c), Puchstein et al. (1982) und Lagerkranser (1983) wurde das Interesse wieder auf ATP gelenkt.
ATP ist eine physiologische, intrazelluläre Substanz, die die glatte Gefäßmuskulatur relaxiert und dilatiert - einschließlich der koronaren und cerebralen Arterien (Fukunaga et al., 1982 c). Nach i. v. - Applikation wird ATP durch die Endothelzellen der Kapillaren schnell zu Adenosin hydrolisiert. Beim weiteren Abbau entsteht Harnsäure, deren Konzentration sich bei längerer Infusionsdauer kontinuierlich erhöht und zu Änderungen im Säure-Basen-Status führt (Dedrick et al., 1982). Lagerkranser (1983) stellt eine leichte und Ma et al. (1983) eine signifikante Erhöhung des Blut-Lactatspiegels fest. Kassell et al. (1983 a) berichten über zunehmende metabolische Azidose. Sollevi et al. (1983) verzeichnen jedoch keine derartigen Veränderungen und interpretieren dies als Ausdruck guter Organperfusion ohne Hypoxiezeichen bei ATP-induzierter Hypotension. In der Studie von Dedrick et al. (1982) wurde bei annähernd konstantem pH ein Abfall des PCO_2, ein Basendefizit von mehr als - 10meq/l und das Auftreten konstanter Arrhythmien beobachtet. Einige Versuchstiere verstarben innerhalb 5 min scheinbar an einem Lungenödem. Da das infundierte ATP in den Blutproben, die <u>während</u> der Infusion abgenommen wurden, fast nicht mehr nach-

weisbar war, vermuteten Dedrick et al. (1982), daß das eigentlich hypotensive Agens wohl das Adenosin sei - also ein Abbauprodukt des ATP mit ausgeprägt vasodilatatorischen Eigenschaften. Die von Dedrick et al. im Tierversuch nachgewiesenen nachteiligen Veränderungen konnten durch Fukunaga et al. (1983) bei Anwendung am Menschen wiederlegt werden; sie stellten "keine akute Akkumulation irgendwelcher schädlicher metabolischer Endprodukte" fest.
Eine ATP-induzierte Hypotension lieferte bei Dosen von 0,2 - 0,6 mg/kg/min (10 %-ige Lösung) eine sofortige Drucksenkung um 40 % auf MABP-Werte von 57 $\pm$ 1,8 mmHg; diese Hypotensionswerte können bemerkenswert gut stabil gehalten werden - eine Dosiserhöhung ist nicht nötig (Fukunaga et al., 1982 c), d. h. es tritt keine Tachyphylaxie ein (Bloor et al., 1982; Fukunaga et al., 1982 b; Ma et al., 1983; Kassell et al., 1983 a; Sollevi et al., 1983). Innerhalb der sehr kurzen Zeit von 3 - 5 min. kehrt der Druck wieder auf seinen Ausgangswert zurück - es tritt kein Reboundphänomen auf (Fukunaga et al., 1981, 1982 c; Kassell et al., 1983 a; Fukunaga et al., 1983).
Eine Veränderung der Plasma-Katecholaminkonzentration ist - im Gegensatz zu SNP - ebenfalls nicht feststellbar (Bloor et al. 1982). Fukunaga (1982 b) berichtet bei Hundeversuchen jedoch über verminderte Noradrenalinfreisetzung durch präsynaptische Ganglien und eine modulierte Neurotransmitterfreisetzung i. S. einer präsynaptischen, sympathischen Nervenblockade, wohingegen Lagerkranser (1983) unveränderte Noradrenalin- aber erhöhte Adrenalinwerte und Ma et al. (1983) ebenfalls erhöhte Katecholaminwerte beobachteten.
Eine Änderung der PRA während und nach ATP- bzw. Adenosininduzierter Hypotension konnte nicht festgestellt werden, sodaß von einer Inhibition der Reninausschüttung ausgegangen werden muß (Lagerkranser, 1983; Lagerkranser et al., 1983, 1984).
Zeichen für Toxizität sind nicht nachweisbar (Fukunaga et al., 1982 c; Kassell et al., 1983 a).

Am Herzen führt die Anwendung von ATP bzw. Adenosin nicht zur Tachykardie; die Herzschlagrate (HR) ist während und nach Hypotension unverändert (Fukunaga et al., 1982 c; Kassell et al., 1983 a) oder sogar um bis zu 28 % erniedrigt (Ma et al., 1982; Bloor et al., 1982; Lagerkranser, 1983; Lagerkranser et al., 1984). Einen leichten HR-Anstieg um 9 $\pm$ 2 Schläge fanden Sollevi et al. (1983), einen signifikanten HR-Anstieg Puchstein et al. (1982), wobei Ma et al. (1982) eine milde kardiodepressive ATP-Wirkung - ablesbar an der Abnahme der linksventrikulären Schlagarbeit (LVSW) - postulieren. Aus der signifikanten Erhöhung des koronaren Flow und des koronaren PO_2 bei vermindertem myokardialem Sauerstoffverbrauch, läßt sich eine Luxusperfusion des Herzens unter ATP ableiten (Bloor et al., 1982). Das Herzzeitvolumen ist unter ATP bzw. Adenosin unverändert (Fukunaga et al., 1982 c; Bloor et al., 1982), oder sogar um bis zu 44 % erhöht (Fukunaga, 1981; Fukunaga et al., 1982 b; Ma, 1982; Puchstein et al., 1982; Lagerkranser, 1983; Sollevi et al., 1983; Lagerkranser et al., 1984), was durch einen Anstieg des ZVD und gleichzeitigen Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) um bis zu 62 % (Fukunaga et al., 1981; Lagerkranser, 19 Lagerkranser et al., 1984) - also einen Abfall des Afterload bei gleichzeitig erhöhtem Preload - erklärbar ist (Fukunaga et al., 1982 b). Einen unveränderten ZVD-Wert registrierten Sollevi et al. (1983) bei ATP-Hypotension zur Operation von cerebralen Aneurysmen.

Die Sauerstoffaufnahme des Gesamtkörpers, also der Sauerstoffverbrauch, ist erniedrigt (Fukunaga et al., 1982 b; Sollevi et al., 1982; Andreen et al., 1983; Lagerkranser, 1983; Lagerkranser et al., 1984), während der Sauerstoffverbrauch in der Leber um 53 % und der Flow in der Pfortader ansteigen (Lagerkranser, 1983; Lagerkranser et al., 1984).

Bei einem MABP-Abfall um 61 % auf 40 mmHg bei Hunden stellten Kassell et al. (1983 a) einen Abfall des cerebralen Blutflußes (DBF) um durchschnittlich 28 % und des cerebralen Gefäßwiderstandes um 53 % fest. Bei MABP-Senkung um 20 % konnte keine CBF-Änderung beobachtet werden. Eine Verände-

rung der cerebralen Metabolismusrate und des cerebralen Sauerstoffverbrauchs trat nicht ein; die cerebrale Autoregulation schien intakt zu bleiben. Puchstein et al. (1983 b) stellten demgegenüber bei Hundeversuchen fest, daß es unter ATP zu Anstiegen des intracraniellen Duckes (ICP) kommt und bei Tieren mit alteriertem Hirn - vergleichbar z. B. Patienten mit Hirntumor oder Aneurysma - noch zusätzlich mit einem Abfall der intracraniellen Compliance (ICC) zu rechnen ist, also einer Beeinträchtigung der ohnehin schon gestörten Autoregulation. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Thiagarajah et al. (1983), die bei gesunden Katzen einen ICP-Anstieg um 8 % feststellten.
Der Flow in der Niere fiel um 70 % (Kassell et al., 1983 a). Adenosin hat also an der Niere - im Gegensatz zu seinen vasodilatatorischen Eigenschaften an den meisten anderen Organen - eine Vasokonstriktion zur Folge.
Durch Dipyramidolgaben vor der Adenosinanwendung kann die Adenosinaufnahme in die Zellen inhibiert werden, was den Dosisbedarf vermindert (Andreen et al., 1983; Kassell et al., 1983 a; Sollevi et al., 1983).

1.6.e. Nitroglycerin

Synonyme: Glyceryltrinitrat (GTN); Trinitroglycerin (TNG)
Nitroglycerin wurde von Murrell (1879) zur Behandlung der Angina pectoris eingeführt und wird auch heute noch zur Therapie von cerebralen und myokardialen Ischämien verwendet. Bei sublingualer oder i. v. - Applikation ist bereits nach 3 min. ein wirksamer Blutspiegel aufgebaut. Die Plasma-Halbwertzeit liegt bei 2 min. (Cottrell et al., 1980).
Der Abbau erfolgt v. a. in der Leber, wo TNG durch Gluthation zu Glyceryldi- und -mononitrat und anorganischem Nitrit abgebaut wird. Diese Abbauprodukte sind ebenfalls noch schwach vasoaktiv und werden, da sie wasserlöslich sind, über die Niere ausgeschieden. Es existiert ein First-pass-Effekt (Needleman et al., 1972). Das gebildete Nitrit kann

Methämoglobin bilden (Fibuch et al., 1979; Cottrell et al., 1980), was bei i. v. - Gabe zu erhöhten Methhämoglobinspiegeln (Aveling u. Verner, 1981) und Hämolyse (Spring et al., 1979) führen kann. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, daß selbst ausgedehnte hochdosierte Infusionen von TNG nicht zu übermäßig hohen Methhämoglobinspiegeln führen (Husum et al., 1982). Ebenso konnten Cottrell et al. (1980) bei TNG-Infusionsmengen bis 200 mg keine meßbaren Mengen Meth-Hb feststellen; toxische Metabolite sind ihrer Aussage nach nicht nachweisbar.
Bei in vitro-Versuchen zeigte TNG auch die Fähigkeit, die Thrombozytenaggregation zu stören (Allen et al., 1979).
Die Kreislaufwirkung von TNG ist peripher und beruht auf einer direkten Beeinflußung der glatten Gefäßmuskulatur, die zu einer Dilatation der Widerstands- und v. a. der Kapazitätsgefäße führt (Fahmy, 1978; Bergmann et al., 1980; Landauer, 1981). Es kommt also zu einer arteriellen Vasodilatation im Bereich der präkapillären Strecke und Zunahme der Venenkapazität über die postkapilläre Strecke (Spring et al., 1980). Dies bewirkt eine Abnahme des totalen peripheren Gefäßwiderstandes (TPR) (Bergman et al., 1980; Rosenthal et al., 1981; Lagerkranser, 1983) in Herz, Hirn, Niere, Muskel aber nicht in der Haut und einen signifikant gesteigerten Flow in allen Geweben außer der Niere (Hoffman et al., 1980). Hämodynamisch entspricht die TNG-Wirkung also einer Abnahme des Pre- und Afterload (Chiariello et al., 1976). Die Dilatation der Kapazitätsgefäße bewirkt einen verminderten venösen Rückstrom zum Herzen (und vermindertes zentrales Blutvolumen), was am normalen Herzen per se einen Abfall des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens bewirkt. Dadurch fällt der Blutdruck ab, was zu einer Reflexantwort der Barorezeptoren mit gesteigertem Sympathikotonus führt. Dies kann eine ansteigende Pulsfrequenz und eine erhöhte myokardiale Kontraktilität zur Folge haben und die Effekte, die durch die Preloadreduktion zustande kamen, wieder aufheben. Als Resultat findet man dann ein unverändertes oder sogar erhöhtes HZV (Lagerkranser, 1983).

Der Effekt von TNG an wachen und anästhesierten Patienten ist verschieden, da durch die Allgemeinanästhesie adrenerge Rezeptoren "ausgeschaltet" werden und somit die Antwort der Barorezeptoren - also auch der kardiovasculäre Effekt von TNG - different ist. Lagerkranser (1983) konnte bei TNG-induzierter Hypotension zur Operation cerebraler Aneurysmen einen MABP-Abfall von 36 %, eine Verminderung des peripheren Widerstandes (SVR) um 16 % und eine HZV-Senkung um 24 % (vergl. auch Gordon, 1981) bei erhöhter Herzfrequenz beobachten. Gleiche Veränderungen der Herzschlagrate werden auch von Fahmy (1978), Colley u. Sivarajan (1980) und Spring et al.(1980) berichtet, während Spring et al. (1979) keine HR-Veränderungen und Aveling u. Verner (1981) eine 25 %-ige Steigerung beobachteten.
Der totale Sauerstoffverbrauch blieb gleich, der myokardiale Sauerstoffbedarf war sogar gesenkt (Lagerkranser, 1983; Fahmy, 1978). Rosenthal et al. (1981) verzeichneten jedoch bei TNG-Anwendung bei der Therapie pulmonaler Hypertonien an wachen Patienten einen HZV-Anstieg um 61 %.
Eine Tachyphylaxie konnte durch Fahmy (1978) nicht beobachtet werden, wohingegen Gordon (1981) über derartige Fälle berichtet.
Die Ansichten über das Auftreten einer Reboundhypertension sind ebenfalls geteilt: Spring et al. (1980) berichten über Reboundfälle, während Fahmy (1978) keinen Rebound verzeichnen konnte.
Auch EKG-Veränderungen konnte Fahmy (1978) nicht feststellen. Bei gleichen systolischen Drucken senkt TNG bei Anwendung zur Hypotension den MABP und den diastolischen Druck nicht so stark ab wie z. B. das SNP. Dies hat klinische Bedeutung, da die koronare Perfusion v. a. vom diastolischen Druck abhängt, sodaß TNG einen günstigen Einfluß auf die Erhaltung einer adäquaten myokardialen Perfusion hat (Fahmy, 1978) zumal TNG den koronaren Flow steigert (Bernstein et al., 1966) und den transmuralen koronaren Flow ebenfalls erhöht und so selbst bei Myokardpatienten eine Verminderung ischämischer Myokardschäden - ablesbar am EKG - durch die

dadurch verbesserte Perfusion erzielt wird (Chiariello et al., 1976). Diese Ergebnisse werden auch von Fusciardi et al. (1980) bestätigt, die bei peripheren Gefäßoperationen an Patienten mit schwerer Angina-Pectoris-Anamnese, die intraopativ kontinuierlich TNG-Infusionen erhielten, signifikant weniger Ischämiezeichen nachweisen konnten, was nahelegt, daß TNG auch zur Prophylaxe myokardialer Ischämien bei koronarinsuffizienten Patienten geeignet ist, die sich allgemeinen Operationen unterziehen müssen, oder die an den Koronarien selbst operiert werden (Kaplan et al., 1976) oder auch allgemein nach Myokardinfarkt (Come et al., 1975).
An der Lunge führt TNG zu einer Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes (Johansen u. Benumof, 1979; Rosenthal et al., 1981), was einen Druckabfall in der Pulmonalarterie zur Folge hat. Der Flow in der Niere (RBF) war bei MABP-Werten um 50 mmHg nicht oder nur wenig verändert, der Nierengefäßwiderstand fiel (Birch u. Boyce, 1979; Colley u. Sivarajan, 1980). Bei Patienten die präoperativ aggressiv hydriert wurden, konnte in der TNG-Gruppe keine Störung der Nierenautoregulation beobachtet werden (Birch u. Boyce, 1979).
Die Meinungen, ob TNG einen Einfluß auf den intracraniellen Druck (ICP) hat, sind unterschiedlich (Cottrell et al., 1980), jedoch scheinen inzwischen die Stimmen zu überwiegen, die dies bejahen. Rogers u. Traystman (1979) stellten während TNG-Infusionen einen Anstieg des ICP und Abfall des CPP unter die Autoregulationsgrenzen fest, was zum Absinken auch des cerebralen Blutflußes (CBF) führte. Dieser Vorgang wird durch Hypoxämie noch verstärkt (Stevenson et al., 1980).
ICP-Anstieg wurde auch von Cottrell et al. (1980) beobachtet. Allerdings scheint die Applikationstechnik eine wichtige Rolle zu spielen. Bei Hunden mit primär normalem ICP führten TNG-Bolusinjektionen zu einem signifikanten Abfall des MABP, langsame TNG-Infusionen jedoch zu nichtsignifikanten Abfällen. Trotz nichtsignifikanter MABP-Änderungen konnte TNG die Hirnautoregulation stören und den ICP signifikant steigern, d. h. der TNG-Effekt auf den ICP ist - im Gegensatz zu SNP - nicht mit MABP-Änderungen korreliert (Scuderi u.

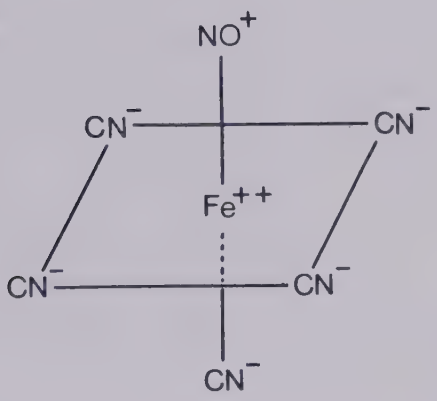
u. Stullken, 1982), sondern beruht auf intracranieller Blutvolumenzunahme infolge Vasodilatation. Bei Hunden mit künstlich primär erhöhtem ICP bewirken kontinuierliche TNG-Infusionen keine weitere ICP-Änderungen, wohingegen TNG-Bolusgaben einen signifikanten ICP-Anstieg zur Folge haben. Ein gleichwertiger MABP und CPP-Abfall sind jedoch durch TNG-Bolus oder Infusion zu erreichen, wobei es keine Rolle spielt, ob der ICP primär erhöht ist oder nicht (Prough et al., 1983 b).
Zur Erzielung starker Drucksenkungen reicht die TNG-Wirkung oft nicht aus, sodaß u. U. Zusatzmedikamente angewandt werden müssen (Spring et al., 1979), bzw. SNP eingesetzt werden muß.

1.7. Natrium-Nitroprussid (NNP) = Sodiumnitroprussid (SNP)

Historisches
Nitroprussid ist seit dem letzten Jahrhundert bekannt (Playfair, 1849) und wurde damals benützt als Farbindikator für Aceton, Aldehyde, Alkalisulfide und Schwefeldioxid. Außerdem war es als Gift bekannt. Vor 1929 wurde vermutet, daß sein Wirkmechanismus ähnlich dem von Natrium-Cyanid sei (Cromme, 1891).
Johnson (1929) unterschied dann erstmalig die hypotensive Wirkung von niedrigen SNP-Dosen von dem toxischen Potential und schätzte das Verhältnis depressorische/toxische Dosis auf 1 : 10. Er konnte auch nachweisen, daß SNP Zyan-Verbindungen bilden kann; der pharmakologische Effekt sei jedoch unabhängig von dieser Fähigkeit des SNP und ähnelte mehr demjenigen von Natriumnitrat als dem von Natriumcyanid. Page et al. (1955), die das SNP zur Therapie hypertensiver Notfälle wie z. B. der hypertensiven Enzephalopathie anwandten, vermuteten wie Johnson (1929), daß der Fe-NO-Teil des SNP das eigentlich hypotensiv wirkende Agens sei und daß die SNP-Wirkung unabhängig von der Innervation (vergl. auch Schiffmann u. Fuchs, 1966), auf einem Abfall des peripheren

Gefäßwiderstandes beruhe - also ähnlich der Wirkung von Nitriten und Nitraten sei. Johnson erkannte auch schon, daß der SNP-Effekt mindestens 50x stärker war als der des Natriumnitrits und auch eine viel kürzere Wirkdauer hat.

Schema des Nitroprussid-Moleküls



Die Einführung von SNP in die Neurochirurgie erfolgte durch Moraca et al. (1962), die SNP bei 74 Patienten anwandten; davon 44 Nierenarteriographien und 4 neurochirurgische Eingriffe. Als einzige Nebenwirkung berichteten sie über einen "gelegentlichen Anstieg der Herzfrequenz".
Berichte über eine SNP-Anwendung zur kontrollierten Hypotension lagen auch schon vor von Hale et al. (1960), Schiffmann u. Fuchs (1966) und Jones u. Cole (1968). Einen ersten grossen und umfassenden Bericht über 38 Fälle lieferten Taylor et al. (1970).

1.8. Wirkungsmechanismus von Natrium-Nitroprussid (SNP)

SNP greift direkt am Gefäßsystem an, unter Umgehung vegetativer Schaltstellen (Page et al., 1955; Palmer u. Lasseter,

1975; Landauer, 1976; Kreye, 1980). Dies bewirkt eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur (Franciosa et al., 1972; Styles et al., 1973; Wildsmith et al., 1973; Hess et al., 1976). Alle Tierexperimente und bisherigen Befunde weisen daraufhin, daß die arteriellen Widerstandsgefäße sowie das venöse Kapazitätssystem betroffen sind (Palmer u. Lasseter, 1975; Bergmann et al., 1980; Kreye, 1980; Landauer, 1981), wobei die arterielle Wirkung im Vordergrund steht (Styles et al., 1973; Wildsmith et al., 1973; Hess et al., 1976) so daß eine - in ihren Ausmaßen unterschiedlich ausgeprägte - Reduktion des Pre- und Afterload resultiert. Die Gefäßerweiterung wird gedeutet als Folge eines Calziumantagonismus, da SNP sowohl die durch Noradrenalin, als auch die durch Kalziumchlorid induzierte Kontraktion der glatten Muskulatur aufhebt (Palmer u. Lasseter, 1975; Hess et al., 1976; Landauer, 1981; Welter et al., 1983).
Johnson (1929) und Page et al. (1955) konnten nachweisen, daß der Effekt eher vom SNP-Molekül selbst, als von irgendwelchen Stoffwechselprodukten wie z. B. Thiozyanat oder Cyanogen herrührt, da die Wirkung prompt eintritt und zwar lange bevor Metabolite nachweisbar sind.
Seit neuestem wird darüber diskutiert, ob die SNP-Wirkung durch cyclisches GMP (c-GMP) vermittelt wird, da man beobachtet hat, daß SNP sowohl die extra- als auch die intrazelluläre Konzentration von c-GMP steigern kann (Arnold et al., 1981).

1.9. Operative Anwendungsmöglichkeiten von SNP

SNP wird und wurde in der Anästhesie zu den verschiedensten operativen Eingriffen eingesetzt, z. B.

Orthopädie	: Schiffmann u. Fuchs (1966); Thompson et al. (1978); Fahmy et al. (1979 b); Grundy et al. (1979)
Urologie	: Bodmann (1962); Schiffmann u. Fuchs (1966)

HNO : Wildsmith et al. (1973); MacRae u. Owen (1974); Rawlinson et al. (1978)

Plastische Operationen : Hester (1974)

Bandscheiben Operationen: Khambatta et al. (1982 b)

Sein Haupteinsatzgebiet liegt jedoch auf neurochirurgischem Gebiet:

Moraca et al. (1962); Siegel et al. (1971); Corkill u. Hodgson (1973; Korten et al. (1974); Turner et al. (1977); Cottrell (1978); Ekhart et al. (1978); Rawlinson et al. (1978); Khambatta et al. (1979 a); Rudehill et al. (1979); Spring et al. (1979); Taylor et al. (1979); Spring et al. (1980); Henriksen et al. (1983); Welter et al. (1983).

1.10. Nichtoperative Anwendungsmöglichkeiten von SNP

Dissizierendes Aortenaneurysma : Palmer u. Lasseter (1975) berichten über die Möglichkeit, mit einer SNP-Therapie die weitere Ausbreitung eines Aneurysmas zu limitieren.

Renovasographie : Moraca et al. (1962) und Schiffmann u. Fuchs (1966) beobachteten eine Verbesserung der Kontrastmitteldarstellung der Nieren durch Anwendung von SNP.

Coupierung hypertensiver Krisen : Page et al. (1955) und Wilbrandt et al. (1970) sehen die Möglichkeit, mittels SNP-Therapie hypertensive Krisen zu meistern, wobei "in ca. 350 Fällen die in der Literatur berichtet werden, in diesem

Zusammenhang keine Tachyphylaxiefälle erwähnt werden" (Palmer u. Lasseter, 1975).

Akuter Myokardinfarkt : Franciosa et al. (1972); Chatterjee et al. (1978) und Parmley et al. (1974) setzten SNP auch bei der Therapie von Myokardinfarkten ein und registrierten einen zum Teil beachtlichen Rückgang der Mortalitätsrate.

Low output Syndrom : "Pat. mit diesem Syndrom, kombiniert mit vergrößertem peripheren Widerstand und Nichtansprechen auf positiv-inotrope Pharmaka wie z. B. Dopamin, reagieren auf SNP mit einer dramatischen Verbesserung der Linksherzfunktion, der Gewebeperfusion, der Harnausscheidung und des klinischen Zustandes" (Palmer u. Lasseter, 1975).

Phäochromozytom : SNP erwies sich auch geeignet zur Therapie der durch Katecholaminüberproduktion ausgelösten hypertensiven Krise (Daggett et al., 1978; Krapez u. Cole, 1978).

Ergotamin Vergiftungen wurden ebenfalls erfolgreich mit SNP behandelt (Carliner et al., 1974; Palmer u. Lasseter, 1975). Das Indikationsspektrum von SNP "ist überraschend breit - es fächert sich von der Druckentlastung des Herzens bei Myokardinfarkt bis zur kontrollierten Hypotension zur Erzielung eines trockenen Operationsgebietes" (Landauer, 1976).

1.11. Auswirkungen von SNP auf verschiedene Organsysteme

1.11.a. Auswirkungen von SNP auf die Lunge

Die reflektorische, hypoxische, pulmonale Vasoconstriktion (siehe S. 26ff) kann durch SNP genauso wie durch TNG verhindert werden (Benumof et al., 1981; D'Oliveira et al., 1981), so daß eine vergrößerte Shuntfraktion und eine verschlechterte pulmonale Oxygenation mit Abfall des P_aO_2 resultiert (Casthely et al., 1982; Tremper et al., 1983). Casthely et al. konnten nachweisen, daß bei Lungengesunden - im Gegensatz zu chron. obstruktiv Lungenkranken - der Pulmonalarteriendruck (PAP) und der Gefäßwiderstand (PVR) während SNP-Anwendung absinken (vergl. auch Johansen u. Benumof, 1979; Fukunaga, 1981). Bestätigt werden diese Ergebnisse auch durch Rosenthal et al. (1981), die bei Patienten mit pulmonaler Hypertension nur einen minimalen SNP-Effekt auf den pulmonalen Gefäßwiderstand beobachteten. Beierholm et al. (1983) registrierten in SNP-Hypotension zwar einen Pulmonalarteriendruckabfall um 27 %, jedoch der pulmonale Gefäßwiderstand änderte sich nicht signifikant.
Demgegenüber registrierten Khambatta et al. (1982 b) bei ausreichend hydrierten, lungengesunden Patienten in SNP-kontrollierter Hypotension jedoch keinerlei Veränderungen des Pulmonalarteriendrucks oder des Verhältnisses pulmonaler Totraum/Atemzugvolumen. Colley u. Cheney (1977) und Colley et al. (1979) waren ebenfalls der Meinung, daß SNP keinen Einfluß auf normale Lungengefäße hat, jedoch konstrigierte Lungengefäße erweitert.
Komatsu et al. (1983) wies bei MABP-Senkung auf 60 mmHg eine signifikante Abnahme der totalen O_2-Aufnahme bei gesteigertem arteriellem Lactatspiegel trotz unverändertem HZV nach und schloß daraus auf eine Störung der Gewebeoxygenation während SNP-kontrollierter Hypotension. Von einer Störung des pulmonalen Gasaustausches bei Anwendung von Vasodilatatoren zur Kontroll-Hypotension berichten auch folgende Autoren: Askrog et al. (1964) und Fahmy (1978).

1.11.b. Auswirkungen von SNP auf die Nieren

Eine SNP-induzierte Hypotension bewirkt an der Niere eine Dilatation der Gefäße mit Abfall des renalen Gefäßwiderstandes und des renalen Perfussionsdruckes proportional zum Druckabfall - sowohl im Tierversuch als auch beim Mensch - was bereits durch Page et al. (1955) beobachtet und durch Moraca et al. (1962) bestätigt, ja sogar sichtbar gemacht wurde, da letztere SNP zur renalen Angiographie verwendeten. Ein verminderter renaler Gefäßwiderstand wurde auch durch folgende Arbeiten bestätigt: Bastron u. Koloyanides (1972); Wang et al. (1977) und Bergmann et al. (1980), wohingegen Colley u. Sivarajan (1980) keinen signifikanten Einfluß auf den Nierengefäßwiderstand feststellen konnten.
Über einen leichten Anstieg des renalen Blutflusses (RBF) bei normalen Hunden berichten Page et al. (1955), Wang et al. (1977) und Bastron u. Koloyanides (1972) an isolierten intakten Hundenieren; bei Menschen wiesen Hilberman et al. (1980) einen signifikanten Anstieg des RBF nach, während Birch u. Boyce (1979), Colley u. Sivarajan (1980) und Ohmura et al. (1982) einen bis zu 44 %-igen Abfall des RBF feststellen. Birch u. Boyce (1979) sind der Meinung, der RBF könne bei aggressiv hydrierten Patienten besser konstant gehalten und damit ein Aussetzen der Autoregulation weitgehend verhindert werden.
Die Einflüsse einer SNP-induzierten Hypotension auf den renalen Plasmafluß, ablesbar an der PAH-Clearance, wurden in verschiedenen Arbeiten ebenfalls als different befunden. Page et al. (1955) beobachteten eine um 19 % gesteigerte PAH-Clearance im Vergleich zur Kontrollgruppe bei gesunden Hunden, wohingegen bei primär hypertensiven Hunden ein Abfall um 6 % im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden wurde. Ein Abfall des renalen Plasmaflusses wurde auch in Arbeiten von Kaneko et al. (1967) bei primär normotensiven Patienten, von Bastron u. Koloyanides (1972) an der isolierten, intakten Hundeniere und von Behnia et al. (1979) an normalen Hunden gefunden.

Die glomeruläre Filtrationsrate(GFR)ist leicht (Page et al., 1955) bzw. signifikant gesenkt (Behnia et al., 1979) und auch die Urinausscheidung ist während SNP-induzierter Hypotension vermindert (Birch u. Boyce, 1979; Behnia et al., 1979; Ohmura et al., 1982) wobei Birch u. Boyce (1979) auch eine schlechtere Erholung der Urinausscheidung nach Absetzen von SNP konstatieren.
Einen zum Teil ausgeprägten Abfall der Natriumausscheidung haben Bastron u. Koloyanides (1972) und Ohmura et al. (1982) festgestellt. Postoperative Nierenfunktionsstörungen wurden nicht beobachtet (Korten et al.,1974).
Der interessanteste Aspekt ist jedoch ein von Kaneko et al. (1967) erstmals festgestellter, signifikanter Anstieg der PRA parallel zur Absenkung des MABP, worauf bei der Besprechung des Phänomens der Rebound-Hypertension noch eingegangen werden soll.

1.11.c. Auswirkungen von SNP auf die Leber

Bei niedrigen Dosen von SNP von 3 - 5 µg/kg/min stellten Gelman u. Ernst (1978) bei Hundeversuchen keine signifikante Änderung der hepatischen Zirkulation fest. Bei Konzentrationen von 10 - 20 µg/kg/min fanden sie einen arteriellen Druckabfall von 40 % und eine gleichsinnige Veränderung des Portalvenendrucks um 44 %. Der Flow in der A. hepatica stieg dabei gleichzeitig um 13 % und der portale Blutfluß fiel um 25 %. Bei dieser SNP-Konzentration traten keine signifikanten Änderungen im O_2-Gehalt der A. hepatica, der Pfortader und in den Lebervenen auf, ebenfalls nicht im O_2-Verbrauch der Leber oder im Verhältnis Lactat/Pyruvat-Bildung durch die Leber. Dies spricht gegen die Annahme von Strunin (1975), daß die bei SNP-Anwendung manchmal beobachtete Lactatazidose eventuell von einer durch SNP ausgelösten Beeinträchtigung des für den Lactatmetabolismus verantwortlichen Leberenzymsystems herrühren könnte. Erst bei SNP-Konzentrationen größer als 25 µg/kg/min, die einen arteriellen Druckabfall

von mehr als 50 % bewirkten, stellten Gelman u. Ernst (1978) einen Abfall des Flow in der V. porta um 80 % bzw. in der A. hepatica um 40 % fest, wobei sich auch der O_2-Gehalt verminderte. Sie postulierten, daß bei Senkung des systemischen, arteriellen Druckes um kleiner gleich 40 % keine Hypoxie in der Leber eintritt und SNP nicht mit der Fähigkeit der Leber interferiert, bei unzureichender portaler Zirkulation den arteriellen Flow zu steigern; d. h. daß unter SNP eine Steigerung des arteriellen hepatischen Blutflußes eintritt.

Gegenteiliger Meinung sind Khambatta et al. (1979 a), die aus der Beobachtung einer bei SNP-Anwendung wesentlich verlängerten Halbwertzeit der PRA und der Feststellung eines verminderten mesenterialen Blutflußes (Wang et al., 1977) auf einen ebenfalls verminderten arteriellen, hepat. Blutfluß schlossen. Ward et al. (1980) bezweifelten jedoch diese Meinung und verwiesen auf das von Khambatta gleichzeitig verwendete Halothan, von dem bekannt ist, daß es selektiv den arteriellen Flow in der Leber senken kann (Benumof et al., 1976; Berger et al., 1976). Andererseits gibt es auch Arbeiten, die einen unter Halothan gesteigerten arteriellen hepatischen Blutfluß feststellen (Lees et al., 1971; Gelman, 1975). Vor kurzem berichtete Lagerkranser (1983) ebenfalls von einem unter SNP-Hypotension verminderten arteriellen hepatischen Flow, der im Gegensatz zum ebenfalls gesenkten Portalvenenflow auch noch nach 60-minütiger SNP-Infusion gesenkt war.

Einigkeit besteht wohl dahingehend, daß unter SNP der totale hepatische Blutfluß abnimmt (Strunin, 1975; Gelman u. Kirit, 1981).

Postoperative Leberfunktionsproben lagen bei allen Patienten im Normbereich (Korten et al., 1974).

1.11.d. Auswirkungen von SNP auf das Herz

Alle bisherigen Studien legen nahe, daß der Einfluß von SNP auf die Herzleistungsparameter abhängig ist von der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit und Folge ist einer Reduktion des peripheren Widerstandes und des venösen Tonus respektive der Verminderung des Pre- und Afterload (Palmer u. Lasseter, 1975). Diese Veränderungen beeinflußen das Schlagvolumen auf verschiedene und teilweise entgegengesetzte Art und Weise und das letztendlich resultierende Ergebnis ist nicht nur von der Balance dieser Veränderungen, sondern auch vom Zustand des betreffenden Patienten abhängig.
Normalerweise hat das Preload einen größeren Einfluß auf das Schlagvolumen; daher ist das erwartungsgemäße Ergebnis einer Pre- und Afterloadreduzierung ein Abfall des Schlagvolumens, wie es auch oft bei SNP-induzierter Hypotension gesehen wird (Hess et al., 1976; Lagerkranser, 1983). Gleichzeitig tritt eine - oft erhebliche - Tachykardie auf (Page et al., 1955; Hess et al., 1976; Wang et al., 1977; Franke et al., 1978; Rawlinson et al., 1978; Fahmy et al., 1979 a; Spring et al., 1979; Lane et al., 1980; Spring et al., 1980; Khambatta et al., 1981 b; Fukunaga et al., 1981; Marshall et al., 1981; Fukunaga et al., 1982 a; Beierholm et al., 1983; Lagerkranser, 1983; Welter et al., 1983). Diese Steigerung der Herzfrequenz - die Moraca et al. (1962) als "die einzige gelegentlich registrierbare Nebenwirkung von SNP" darstellten - wird als Reflexantwort auf den MABP-Abfall gedeutet (Tinker u. Michenfelder, 1976), im Sinne einer reaktiven, zentral gesteuerten Sympathikusaktivitätszunahme infolge der Vasoplegie (Kirchner u. Kyncl, 1970), wohl aufgrund einer gesteigerten Noradrenalin-Ausschüttung an den adrenergen Nervenendigungen des Herzen (Palmer u. Lasseter, 1975). Diese gesamte Reaktion ist wahrscheinlich Barorezeptorengesteuert (Guyton, 1976; Welter et al., 1983; Wood, 1983), im Sinne einer gesteigerten Barorezeptorempfindlichkeit (Chen et al., 1979; Lagerkranser, 1983).
Das Herzzeitvolumen ist durch diese Tachykardie wohl weni-

ger beeinträchtigt als das Schlagvolumen; Zimpfer et al. (1980) sind sogar der Ansicht, eine Tachykardie spiele keine entscheidende Rolle für die Aufrechterhaltung eines adäquaten Herzzeitvolumens. Das HZV bleibt unverändert (Korten et al., 1974; Hess et al., 1976; Hodges et al., 1977; Ohmura et al., 1982; Komatsu et al., 1983) oder steigt sogar an (Chatterjee et al., 1973; Ross u. Cole, 1973; Styles et al., 1973; Wildsmith et al., 1973; Rowe u. Henderson, 1974; Fahmy et al., 1979 a; Rosenthal et al., 1981) . Lediglich Wang et al. (1977), Fukunaga et al., (1981) und Brown et al. (1981) berichten über eine HZV-Senkung, wobei bei Brown der 42 %-ige HZV-Abfall durch einen starken Blutverlust zustande kam. Lagerkranser (1983) beobachtete ein zunächst abfallendes, dann aber wieder zum Kontrollwert ansteigendes HZV. Der Abfall des Schlagvolumens kann allerdings nicht als cardiale Depression - wie z. B. bei Halothan - gedeutet werden, da mehrfach nachgewiesen wurde, daß SNP keinen ungünstigen Einfluß auf die myokardiale Kontraktilität besitzt (Ross u. Cole, 1973; Adams et al.,1974; Hess et al., 1976; Marcus u. Kalff, 1977). Hess et al. stellten wie Ross u. Cole ein umgekehrt proportionales Verhalten zwischen Schlagvolumen und Herzfrequenz fest, wobei keine Beziehung zwischen Frequenzänderung und verabreichter SNP-Dosis nachzuweisen war.

Eine weitere, wesentliche Determinante des Schlagvolumens ist das Gesamtblutvolumen. Herzgesunde mit infolge SNP-Drucksenkung niedrigen Füllungsdrucken, reagieren mit HZV-Abnahme infolge nachlassender Vorbelastung. Bei diesen Patienten muß deshalb bei SNP-Hypotension eine ausgeglichene Volumenbilanz angestrebt werden (Franke et al., 1978). Die Funktion insuffizienter, vorgeschädigter Herzen wird durch die erzielte mechanische Entlastung verbessert; durch SNP ist eine Steigerung des HZV erzielbar. So hat also SNP bei Herzgesunden und bei Paitenten mit bereits vorgeschädigtem Herzen eine gegensinnige Wirkung auf das HZV, die wesentlich von der Ventrikelvorfüllung - in Narkose also auch vom Infusionsregime - und dem Zustand des Myokards abhängt (Tinker u. Michenfelder, 1976; Franke et al., 1978).

Eine Koronardilatation mit starker Zunahme der Koronardurchblutung bis zu 200 % und einen Anstieg des koronaren O_2-Gehaltes bei unveränderter myokardialer O_2-Aufnahme trotz Tachykardie fanden Hess et al. (1976) und interpretierten diesen Befund als "kornare Luxusdurchblutung unter SNP" (vergl. auch Marcus u. Kalff, 1977). Eine gesteigerte Koronardurchblutung fanden auch Ross u. Cole (1973), Rowe u. Henderson (1974) und Adams (1975), während Wang et al. (1977) von einer Minderperfusion berichten. Am suffizienten Herzen beeinflußt SNP den O_2-Bedarf nicht, während es bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz über eine Abnahme der systolischen Wandspannung den O_2-Verbrauch verringert. Allerdings muß aufgrund der koronardilatatorischen Eigenschaften von SNP mit einem "coronary-steal-effect" gerechnet werden (Chiariello et al., 1976; Hess et al., 1976), da Gefäße, die bereits vorgeschädigt sind, sich nicht mehr dilatieren, so daß ihnen zugunsten der weniger betroffenen noch zusätzlich Blut entzogen wird.
Bei Herzinfarktpatienten erzielt SNP eine generell verbesserte Herzfunktion (Franciosa et al., 1972; Chatterjee et al., 1973; Baedeker et al., 1977). Insgesamt besitzt SNP bei fachgerechter Anwendung keine negativen kardiovasculären Wirkungen (Marcus u. Kalff, 1977).

1.11.e. Auswirkungen von SNP auf das Gehirn

Umstritten ist die Frage, ob eine SNP-induzierte Hypotension die Hirnautoregulation beeinträchtigt. Während Stoyka u. Schultz (1975) und Henriksen et al. (1983) keine Beeinträchtigung nachweisen konnten, ist doch die überwiegende Meinung die, daß SNP sehr wohl zu einer Störung oder sogar zu einem Verlust der Autoregulation führen kann, die nicht nur während der SNP-Applikation (Ivankovich et al., 1976; Fitch, 1977) sondern auch noch bis zu 1,5 Std. nach Hypotensionsende auftritt, die eigentliche Hypotensionsphase also überdauert (Keaney et al., 1972; Landauer, 1976; Larsen et al.,

1979). Daher sollten übermäßige posthypotensive Druckanstiege als potentiell hirnödeminduzierend vermieden werden.

SNP bewirkt über eine Erweiterung der Hirngefäße (Ivankovich et al., 1976; Turner et al., 1977; Cottrell, 1978) neben einer Verminderung des Hirngefäßwiderstandes eine Zunahme des intracraniellen Blutvolumens (Turner et al., 1977; Cottrell, 1978). Dies verursacht einen Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP), der zusammen mit dem gesenkten MABP den cerebralen Perfusionsdruck absenkt (Bayer et al., 1978).

Außer Stullken u. Sokoll (1975), die keine ICP-Änderung trotz MABP-Senkung auf Werte unter 40 mmHg feststellen konnten, berichtet die Mehrheit der Autoren von teilweise drastischen ICP-Anstiegen. Cottrell (1978) verzeichnete bereits bei 10 %-iger MABP-Senkung einen deutlichen, bei 20 %-iger MABP-Senkung einen mehr als 50 %-igen ICP-Anstieg. Über ICP-Erhöhungen v. a. nach Absetzen von SNP berichten Larsen et al. (1979) und Landauer (1981). Neben der Applikationstechnik - also der Infusionsgeschwindigkeit der SNP-Lösung - spielt v. a. die respiratorische Situation eine bedeutende Rolle: langsame SNP-Infusion bewirkt keine signifikante ICP-Änderung, während schnelle Infusionen oder Bolusgaben einen signifikanten ICP-Anstieg zur Folge haben (Marsh et al., 1979; Scuderi u. Stullken, 1982; Prough et al., 1983 a) der am stärksten bei Normocapnie/Normooxie ausgeprägt ist und am frühesten seinen Spitzenwert bei Hypocapnie/Normooxie erreicht (Marsh u. Aidinis, 1979). Ihrer Meinung nach sollte SNP deshalb bei Patienten mit bereits erhöhtem ICP nur langsam und unter hypocapnisch/hyperoxischen Bedingungen gegeben werden da, wie Turner et al. (1977) nachweisen konnten, bei normocapnischen Patienten ein signifikanter ICP-Anstieg bereits während der frühen Phase der SNP-Infusion auftrat, während bei hypocapnischen Patienten kein signifikanter ICP-Anstieg mehr erfolgte. Eine durch Hyperventilation induzierte Hypokapnie stellt also eine Schutzfunktion gegen ICP-Erhöhung dar (Landauer,1981).

Eine Verminderung oder zumindest signifikante Reduzierung des ICP während SNP-induzierter Hypotension mit Verbesserung der intracraniellen Compliance ist nach Cottrell et al. (1980) auf folgende Weise zu erreichen: 1) Hyperventilation 2) Barbituratgabe 3) Diuretikagabe. Er empfiehlt auch, SNP bei Patienten mit niedriger intracranieller Compliance nicht vor Eröffnung des Schädels einzusetzen. Bei eröffnetem Schädel bzw. Drucksenkung auf lediglich mehr als 2/3 des Ausgangswertes, ist die ICP-Problematik gegenstandslos (Landauer, 1981).
Die Beeinflußung des cerebralen Blutflußes (CBF) durch SNP wird in der Literatur ebenfalls unterschiedlich bewertet. Michenfelder u. Theye (1977) und Rogers u. Traystman (1979) berichten von einer Abnahme des CBF bei SNP-Hypotension. Ivankovich et al. (1976) konnten bei ihrem klassischen Experiment durch SNP-Infusionen in klinischen Dosen von 3 - 8 µg/kg/min zwar eine Hypotension erzielen, der CBF wurde jedoch nicht signifikant beeinträchtigt, was zunächst für eine intakte Autoregulation sprach. Einen konstanten CBF während Hypotension sahen auch Keaney et al. (1973), Fitch et al. (1976) (keine CBF-Änderung bei MABP-Senkung um 45 %), Stoyka u. Schultz (1976) (keine CBF-Änderung sogar bei MABP bis größer gleich 30 mmHg), Hoffman et al. (1982 a) und Henrikson et al. (1983), die ebenfalls einen konstanten CBF an primär normotensiven Ratten beobachteten, bei denen der MABP auf 65 mmHg gesenkt wurde; sie registrierten jedoch einen signifikanten CBF-Abfall bei primär hypertensiven Tieren. Erst die gleichzeitige Applikation von Angiotensin - das cerebrale Gefäße nicht konstrigiert (Olesen, 1972) - steigerte bei dem Experiment von Ivankovich et al. (1976) sofort sowohl den MABP, als auch den CBF, was auf eine gestörte Hirnautoregulation unter SNP hinweist (gleichsinnige Ergebnisse liegen auch von Pickard et al. (1981) vor), da der CBF nicht mehr adäquat auf eine periphere Drucksteigerung reagiert. Dafür spricht auch, daß bei vorgegebenem MABP eine SNP-Applikation direkt in die Hirngefäße den CBF um 31 % steigerte (Ivankovich et al.,1976). Cottrell et al.

(1980) und Ishikawa u. McDowall (1980) berichten von CBF-Steigerungen während SNP-Anwendung, wobei Ishikawa u. McDowall einen CBF-Abfall erst bei MABP-Werten kleiner als 26 mmHg registrierten und darin wie Morris et al. (1983) die Möglichkeit sahen, den CBF, die bioelektrische Hirnaktivität, sowie die extrazelluläre Ionenhomöostase mittels SNP besser als mit anderen Hypotensiva - selbst bei tiefsten Druckwerten - aufrechtzuerhalten. Larsen et al. (1979) beobachteten eine CBF-Steigerung um 32 % während und bis zu 30 min. nach SNP-Anwendung. Neuere Arbeiten von Henriksen et al. (1983) und Morris et al. (1983) berichten von einer gesteigerten Hirndurchblutung v. a. nach Hypotensionsende.

Der CBF-Anstieg schützt das Gehirn vor O_2-Mangel und gewährleistet eine bessere O_2-Versorgung bei SNP-induzierter Hypotension im Vergleich zu anderen Hypotensiva z. B. Trimethaphan (Morris et al., 1983). Dies entspricht den Beobachtungen von Tinker u. Michenfelder (1976), die während und nach SNP-Gabe einen erhöhten PO_2 in den cerebralvenösen Gefäßen verzeichneten. Larsen et al. (1979) interpretierten die deutliche Abnahme der cerebralen $AVDO_2$ bei gleichzeitiger CBF-Steigerung als Luxusperfusion des Hirns. In die gleiche Richtung zielt die Feststellung einer $CMRO_2$-Abnahme (O_2-Umsatzrate des Hirns) bei MABP-Senkung auf 40 mmHg durch Michenfelder u. Theye (1977), was durch Hoffman et al. (1982 a) an primär hypertensiven Ratten bestätigt wurde. Keine $AVDO_2$- und $CMRO_2$-Veränderungen und konstante O_2-Spannung in den Jugularvenen während Hypotension beobachteten Henrikson et al. (1983); sie registrierten jedoch nach Absetzen von SNP einen PO_2-Anstieg um 5 %. Lediglich Turner et al. (1981) berichten von Anstiegen des cerebralen $AVDO_2$ bei allen ihren Patienten (bei durchschnittlicher MABP-Senkung auf 46,8 mmHg), was sie als CBF-Abfall interpretieren.

Der cerebrale Perfusionsdruck (CPP) fiel bei SNP-induzierter Hypotension signifikant ab (Cottrell, 1978; Rogers u. Traystman, 1979) günstigerweise allerdings nicht unter den Wert

von 30 - 40 mmHg (Ekhart et al., 1978; Larsen et al., 1979), der am nicht anästhesierten Hirn noch nötig ist, um eine anoxische Enzephalopathie zu vermeiden (Kaasik et al., 1970).
Eine gestörte Bluthirnschranke bei CPP-Werten unter 45 mmHg beobachteten Ishikawa et al. (1983). Einen Anstieg der Lactat-Konzentration im Gehirn registrierten Tinker u. Michenfelder (1976), während Michenfelder u. Theye (1977) bei MABP-Senkung auf Werte größer als 50 mmHg keine oder nur unwesentliche metabolische Störungen beobachteten, jedoch bei weiterer Drucksenkung auf 40 mmHg eine deutliche metabolische Störung mit signifikant abnormalen cerebralen Konzentrationen von Lactat, ATP, Lactat/Pyruvat verzeichnen konnten. Morris et al. (1983) berichten ebenfalls über eine schwere, progressive, cerebrale Azidose bei MABP-Werten unter 30 mmHg. Die systemischen und cerebralen Effekte sind ihrer Meinung nach jedoch bei MABP-Werten größer als 50 mmHg zu vernachlässigen.
Die elektrische Hirnaktivität ist sehr lange gewährleistet (Ishikawa u. McDowall, 1980; Morris et al., 1983) und sank erst bei MABP-Werten unter 26 mmHg ab - allerdings nur auf 66 % des Kontrollwertes (Ishikawa u. McDowall, 1980).
Postoperative Vasospasmen - eine typische Komplikation nach Eingriffen am intracraniellen Gefäßsystem - sind nach SNP wesentlich seltener als nach anderen Hypotensionsverfahren (Fitch, 1977; Frost et al., 1979; Landauer, 1981).
Zur Zeit sind auch keine Hinweise dafür vorhanden, daß SNP direkt auf das ZNS oder das autonome Nervensystem wirkt, oder daß die Wirkung von SNP durch diese Systeme vermittelt wird (Palmer u. Lasseter, 1975; Spring et al., 1980).

1.12. SNP-Dosisbedarf

Im Jahr 1974 stellten McDowall et al. (1974) genauere Untersuchungen an Pavianen an, um die Grenzdosen zu ermitteln. Sie fanden zwei Gruppen und zwar: "Normale" die relativ we-

nig SNP zur Hypotension benötigten und auch auf zufriedenstellende Art das Bewußtsein wiedererlangten und "Widerstandleistende" die wesentlich höhere Dosen benötigten und nach Absetzen von SNP nicht mehr zu normotensiven Drucken zurückkehrten, sondern unter den Zeichen einer metabolischen Azidose verstarben. Die höchste, gerade noch atoxische SNP-Dosis ist nach dieser Untersuchung 26,6 µg/kg/min. Vereinzelt trat jedoch erst bei 81 µg/kg/min eine irreversible Hypotension auf.

Merrifield u. Blundell (1974) griffen diese - bei Erscheinen ihres Berichtes noch unveröffentlichten - Werte auf, als sie von einem tödlichen Zwischenfall nach SNP-Hypotension berichteten und legten 3 mg/kgKG als Höchstdosis fest - unabhängig von der Applikationsdauer! Diesen Höchstwert gibt auch Marcus u. Kalff (1977) an. Michenfelder (1977) und Vesey et al. (1976) setzen die maximale Totaldosis sogar nur bei 1 - 1,5 mg/kgKG an. Diese Angaben bezweifelt Katz (1977) und meint, infolge seiner über 10-jährigen Praxis bei der Anwendung von SNP eine Maximaldosis von 10 µg/kg/min als sicher vertreten zu können.

Die höchste, an Menschen ohne Nebenwirkungen angewendete Dosis, ist von Taylor et al. (1970) mit 39,5 µg/kg/min angegeben.(Bei der Umrechnung der Autorangaben wurde von mir ein Körpergewicht von 70 kg zugrunde gelegt).

Eine erhebliche Dosiseinsparung kann durch ß-Blocker-Anwendung zusätzlich zu SNP erzielt werden:

Khambatta et al. (1979 b) 3,3 - 6,6 µg/kg/min
Bedford et al. (1979 b) 5,5 µg/kg/min
Marshall et al. (1981) 4,1 µg/kg/min
Welter et al. (1983) 4,1 µg/kg/min
Khambatta et al. (1981 a) 0,35 $\pm$ 0,02 mg/kg (Bei MABP auf 53 $\pm$ 2 mmHg).

SNP-Dosisangaben in der Literatur (bei alleiniger SNP-Anwendung):

Autor	verwendete SNP-Dosis (µg/kg/min)	Drucksenkung
Moraca et al. (1962)	25 - 100 µg Gesamt!	auf $RR_{syst.}$ 80 mmHg
Taylor et al. (1970)	0,7 - 8 *	
Korten et al. (1974)	2,3 - 9,5 *	um 30 - 60 mmHg
Adams (1975)	3,5 - 12 *	
Chiariello et al. (1976)	Ø 1,5	um 20 mmHg (Herzinfarktpatienten!)
Hess et al. (1976)	25 - 125	auf MABP 60 mmHg
Landauer (1976)	3 - 13	
Wang et al. (1977)	4 - 10	um 25 - 50 mmHg
Bayer et al. (1978)	1 - 10	um 6 - 57 %
Franke et al. (1978)	1,14 - 2,85 (kardial Gesunde)*	auf $RR_{syst.}$ 90 mmHg
	0,78 - 2,43 (kardial Vorgeschädigte)*	
Khambatta et al. (1979 a)	5 - 8,3	
Rudehill et al. (1979)	0,08 - 6,8	auf MABP 66 mmHg
Spring et al. (1980)	0,77 - 6,6	auf $RR_{syst.}$ 70 - 80 mmHg
Ohmura et al. (1982)	Ø 20 $\pm$ 1,1	auf MABP 40 mmHg

* Werte aus Autorenangaben berechnet unter der Annahme, das Körpergewicht betrage 70 kg.

Da die Altersangaben nicht immer vorhanden waren, ist - wie Moraca et al. (1962) schon feststellten - zu beachten, daß ältere Patienten stärker als junge auf den hypotensiven Effekt von SNP ansprechen und daher der Dosisbedarf mit steigendem Alter sinkt. Dies wurde durch Wood (1983) bestätigt.

1.13. SNP-Metabolismus und Cyanidintoxikation

Schon sehr früh vermuteten einige Autoren, daß Cyanid aus SNP freigesetzt werden kann. Hermann (1886) berichtet von seiner Beobachtung, derzufolge "kleine Dosen SNP Warmblütler unter den Erscheinungen der Blausäurevergiftung töten; unmittelbar nach dem Tode geöffnete Körperhöhlen zeigen einen intensiven Blusäuregeruch". Auch Cromme (1891) berichtet ähnliches.

Cyanidfreisetzung in vitro wurde u. a. nachgewiesen durch Inkubation von SNP mit Lebergewebe, Blut, Erythrozyten, Plasma, plasmafreien Hämoglobinlösungen und Urin (Tinker u. Michenfelder, 1976). Das gesamte Cyanid - das 45 % des SNP-Gewichtes ausmacht - wird freigesetzt, wobei in vitro 50 % innerhalb 20 min. zur Freisetzung gelangen (Vesey u. Cole, 1975).

Ansteigende Cyanid-Blutspiegel während SNP-Infusion konnten viele Untersucher auch in vivo verzeichnen (Smith u. Kruszyna, 1974; Vesey et al., 1974; Michenfelder u. Tinker, 1977; Behnia u. Raymon, 1978; Fahmy, 1980 a; Kassell et al., 1983 b; Woodside et al., 1984). Einige stellten sogar eine direkte Korrelation zwischen SNP-Dosis und Cyanid-Spiegelerhöhung fest (Vesey et al., 1976; Michenfelder, 1977; Cottrell et al., 1978 b; Braverman et al., 1980; Fahmy, 1980 b).

Die normale CN-Konzentration beim Menschen beträgt 5 - 6 µM/L (Braverman et al., 1980).

Wie kommt es nun zur Cyanidfreisetzung?(siehe Schaubild S. 63)

SNP setzt bei Kontakt mit Sulfhydrylgruppen von Gewebe oder Erythrozyten langsam Cyanid frei (Palmer u. Lasseter, 1975; Cottrell et al., 1980) wobei ein Mol SNP mit einem Äquivalent Hämoglobin reagiert und dabei fünf Äquivalente Cyanid freisetzt; die Reaktion mit Hämoglobin in den Erythrozyten scheint dabei der schnellere Weg der Cyanidfreisetzung zu sein (Smith u. Kruszyna, 1974), da SNP sehr schnell in die Erythrozyten hineindiffundiert. Tatsächlich stellten Vesey et al. (1974) ein Verhältnis Cyanid-Konzentration im Plasma zu CN-Konz. im Erythrozyten von 1 : 100 bei insgesamt signi-

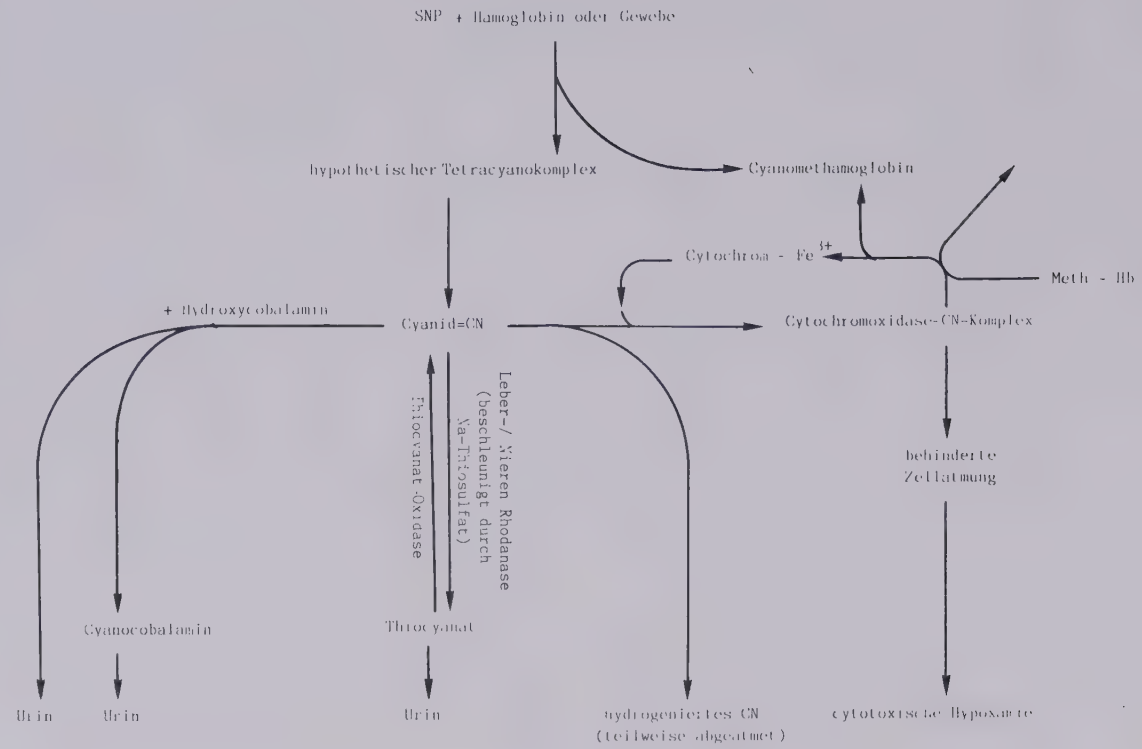
fikantem Anstieg der Plasma-CN-Konzentration fest. In einer späteren Studie fanden Vesey et al. (1976) unmittelbar nach SNP-Infusionsbeginn 98,4 % des Blut-CN in den Erythrozyten lokalisiert. Daraus kann man schließen, daß SNP vor allem in den Erythrozyten kummuliert (Vesey u. Cole, 1975). Sobald das Hämoglobin ein Elektron an SNP abgibt, bildet sich Cyanometh-Hb und ein hypothetischer, instabiler Tetracyanokomplex $(Fe(CN)_4 NO)^-$ (Cottrell et al., 1980). Von dieser instabilen Fe-Verbindung wird CN^- freigesetzt, das sich mit Thiosulfat in einer durch Leber- und Nieren-Rhodanase katalysierten Reaktion zu Thiocyanat verbindet (Palmer u. Lasseter, 1975; Vesey u. Cole, 1975; Tinker u. Michenfelder, 1976; Cottrell et al., 1980). Ein Anstieg der Thiocyanat-Konz. konnte nach längerer SNP-Anwendung auch tatäschlich gemessen werden (Vesey et al., 1974). Thiocyanat wird v. a. renal ausgeschieden und hat bei normaler Nierenfunktion eine Halbwertzeit von ungefähr einer Woche (Palmer u. Lasseter, 1975). Toxische Symptome zeigen sich ab Thiocyanatkonzentrationen von 5 - 10 mg/100 ml. Aus der Verbindung von Hydrocycobalamin = Vitamin B_{12} stammt wasserlösliches Cyanocobalamin, das ebenfalls im Urin erscheint. Als Ausdruck dessen müßte das körpereigene Vit. B_{12} bei SNP-Infusionen abfallen, was Fahmy (1980 b) auch nachweisen konnte. Ein Teil des hydrogenierten CN^- wird abgeatmet. Das verbleibende CN^- reagiert mit dem dreiwertigen Eisen des mitochondrialen Cytochroms und bildet dabei einen Cytochromoxidase-Cyanid-Komplex, der die Atmungskette blockiert und somit die Zellatmung behindert (Cottrell et al., 1980). Dadurch entsteht eine cytotoxische Hypoxämie (Vesey et al., 1976), wenn die Komplex-Konzentration zu hoch wird. Diese cytotoxische Hypoxämie als Folge einer CN^- Intoxikation wird auch verantwortlich gemacht für das Auftreten von zum Teil schweren metabolischen Entgleisungen mit Veränderungen der Blutgaswerte (BGA) wie z. B. PO_2- und pH-Abfall, also der von sehr vielen Autoren während SNP-Infusion registrierten z. T. progressiven metabolischen Azidose.

Berichte über ein Auftreten dieser metabol. Azidose liegen vor von: McDowall et al. (1974); Merrifield u. Blundell (1974); Jack (1974); Davies et al. (1975); Posner et al. (1976 a); Tinker u. Michenfelder (1976); Vesey et al. (1976); Michenfelder u. Tinker (1977); Michenfelder (1977); Cottrell et al. (1978 b); Fahmy (1980 b); Tinker u. Michenfelder (1980); Ivankovich et al. (1982); Morris et al. (1983).

Versuche, die Thiocyanat- bzw. CN^- Konzentrationsanstiege während SNP-Infusion direkt zu messen, haben sich als umständlich und zu langwierig oder zu teuer erwiesen, weshalb die leicht und schnell feststellbaren Veränderungen im Säure-Basen-Status bzw. BE-Veränderungen am empfindlichsten und zuverlässigsten eine beginnende Cyanidintoxikation signalisieren und zur Einleitung gezielter Gegenmaßnahmen Anlaß geben sollten (Landauer, 1976; Tinker u. Michenfelder, 1976; Michenfelder, 1977; Michenfelder u. Tinker, 1977; Tinker u. Michenfelder, 1978).

Berichte von Todesfällen nach SNP-Anwendung existieren bis jetzt nur wenige (Davies et al., 1975; Jack, 1974; Merrifield u. Blundell, 1974), wobei Landauer (1976) die Meinung vertritt, daß "der größte Teil der letalen Hypotensionskomplikationen nicht sorgfältiger Narkoseführung bzw. schlechter postanästhetischer Überwachung anzulasten ist."

SNP-Metabolismus und Cyanidintoxikation



1.14. Möglichkeiten der Prophylaxe bzw. Verhinderung von Cyanid-Intoxikationen

1) Cottrell et al. (1980) geben die - allerdings gewagte - Methode der i. v. -Gabe von Amylnitrit bzw. Natriumnitrit an, wodurch die Meth-Hb-Bildung erleichtert wird, mit dem sich CN^- bevorzugt zu Zyanomethhämoglobin verbindet, das seinerseits die Bildung des Cytochromoxidase-Cyanid-Komplexes an der Entstehung hindert und somit eine behinderte Zellatmung abschwächt. Der große Nachteil dieser Methode ist - abgesehen von seiner relativen Gefährlichkeit - der, daß Methhömoglobin nur ungern Sauerstoff ans Gewebe abgibt, die cytotoxische Hyposie also lediglich in eine anoxische Hypoxie umgewandelt wird.
2) Palmer u. Lasseter (1975) berichten von erfolgreichen Versuchen, den CN^- Spiegel mittels Peritonealdialyse schnell zu senken.

Sicher in der Anwendung und daher gebräuchlich sind folgende Methoden:

3) Cobalamin = Vitamin B_{12} das physiologischerweise in der Nahrung und im Körper vorhanden ist, kann bei i. v. - Gabe gleichzeitig zur SNP-Infusion den Transfer von CN^- aus den Erythrozyten und dem Plasma ins Gewebe unterdrücken und dadurch die Cyanid-Toxicität senken (Cottrell et al., 1978 b). Außerdem kann es sich mit dem Blut- und Gewebecyanid zu wasserlöslichem Cyanocobalamin verbinden, das sofort via Urin ausgeschieden wird; es hat sich als brauchbares Cyanid-Antidot bewährt (Tinker u. Michenfelder, 1976; Cottrell et al., 1980; Fahmy, 1980 b; Ivankovich et al., 1980) und verhindert die Entwicklung einer metabolischen Azidose (Posner et al., 1976 a). Vesey et al. (1974) konnten durch B_{12}-Gaben zwar keine Senkung der Plasmacyanidkonzentration, jedoch die Senkung der CN^- Konz. im Erythrozyten um mehr als 50 % erreichen. Ein toxischer Effekt ist dabei selbst durch sehr hohe B_{12}-Dosen nicht auszulösen (Posner et al., 1976 b). Cyanidvergiftungen, die in der Industrie vorkamen, sind erfolgreich mit Hydrocycobalamin

behandelt worden (Cottrell et al., 1980).

4) Thiosulfatgabe i. v. (dies ist auch die Methode der Wahl in der vorliegenden Untersuchung) Natrium-Thiosulfat fungiert als Donor von Schwefel, der die durch Rhodanase katalysierte Konversion von CN^- zu Thiocyanat beschleunigt (Michenfelder u. Tinker, 1977). Thiocyanat kann dann via Urin ausgeschieden werden. Die Thiocyanat-Oxidase kann jedoch das Thiocyanat wieder zu Cyanid zurückbilden, was die Wahrscheinlichkeit einer CN^-Toxizität wieder erhöht (Cottrell et al., 1980). Smith u. Kruszyna (1974) berichten von einem durch Thiosulfat signifikant gesteigerten Schutz gegenüber normalerweise tödlichen SNP-Dosen. Tinker u. Michenfelder (1980) fanden dann bei anurischen Hunden eine deutlich erhöhte Thiosulfatkonzentration, die sie für die erhöhte Widerstandsfähigkeit dieser Tiere gegenüber der SNP-induzierten Cyanidintoxikation verantwortlich machten. Positive Ergebnisse im Sinne einer wirksamen Cyanidspiegelsenkung erbrachten auch die Arbeiten von Krapez et al. (1981) und Ivankovich et al. (1982, 1983). Thiosulfat scheint demnach das effektivste und sicherste prophylaktische Agens gegen Cyanidintoxikationen zu sein (Ivankovich et al., 1980).

1.15. Tachyphylaxieentwicklung bei SNP-Anwendung

Bis auf wenige Autoren (Page et al., 1955; Styles et al., 1973; Korten et al., 1974; Palmer u. Lasseter, 1975; Hess et al., 1976) die keine Tachyphylaxie beobachteten, berichten doch die allermeisten über das Auftreten einer zum Teil sehr ausgeprägten Tachyphylaxie bei SNP-Anwendung (McDowall et al., 1974; Merrifield u. Blundell, 1974; Amaranath u. Kellermeyer, 1976; Tinker u. Michenfelder, 1976; Bayer et al., 1978; Cottrell et al., 1978 a; Fahmy, 1978; Fahmy et al., 1979 a; Rudehill et al., 1979; Khambatta et al., 1981 b; Bloor et al., 1982; Hoffman et al., 1982 a). Die Gründe für das Entstehen einer Tachyphylaxie sind noch nicht ganz klar,

es kommen nach Ansicht von Marcus u. Kalff (1977), Cottrell et al. (1980) und Gordon (1981) jedoch folgende Ursachen in Betracht:

1) Cyanidakkumulation (Posner et al., 1976 a, b; Grayling et al., 1978) mit Hemmung der Sauerstoffutilisation im Cytochromoxidasesystem, was Gewebshypoxie und daher initiale Hypertension bewirkt. Die Blutcyanidspiegel sind bei denjenigen Patienten, die eine Tachyphylaxie entwickeln, höher als bei Nicht-Tachyphylaxie-Patienten - allerdings wurde Tachyphylaxie auch schon ohne gleichzeitige metabolische Azidose gesehen (Tremblay et al., 1977; Cottrell et al., 1978 a). In vitro-Versuche zeigten außerdem, daß Cyanid die SNP-induzierte Vasodilatation an glatten Gefäßmuskeln abschwächt (Tremblay et al., 1977; Grayling et al., 1978), was zu der Annahme führte, CN^- sei ein spezifischer Antagonist des SNP-Effektes. Dieser Auffassung widersprachen Braverman et al. (1980) die nachwiesen, daß die Resistenz gegen SNP nicht von einem direkten CN^- Effekt auf die glatte Muskulatur herrührt.
2) Entwicklung einer zellulären Toleranz (Amaranath u. Kellermeyer, 1976) mit Bildung von weniger sensitiven Disulfidgruppen im Gewebe (Needleman et al., 1973).
3) Erhöhung der Serum-Renin-Aktivität (Amaranath u. Kellermeyer, 1976).
4) Barorezeptor-vermittelte Reflextachykardie (Cole, 1978).
5) Es könnte sich auch um eine unechte Tachyphylaxie handeln infolge zu geringer Narkosetiefe oder Hypoxie, also um eine in diesem Fall physiologische Sympathische Antwort des Organismus (Lawson et al., 1976).

Unabhängig von der Ursache der Tachyphylaxieentwicklung ist es wichtig, daß bei Auftreten dieser Komplikation - wenn also ansteigende SNP-Dosen nötig werden, um eine Hypotension zu erreichen, oder den Druck auf einem bestehenden Level zu halten - die Möglichkeit einer beginnenden Cyanidintoxikation bedacht werden muß. In diesem Fall sollten andere hypotensive Maßnahmen zur Anwendung kommen, also SNP sofort abgesetzt werden (Posner et al., 1976 a; Cottrell et al., 1980; Gordon, 1981).

Bekannt sind auch noch zwei weitere Nebenwirkungen von SNP:

1) Eine Senkung der Thrombozytenzahl und -aggregation (Pfleiderer, 1972; Mehta et al., 1978) die nach Mehta et al. eine Gerinnungskontrolle während SNP-Anwendung notwendig macht.
2) Nach langer SNP-Anwendung kann es zu einer Hypothyreose kommen, die wohl durch eine Thiocyanat-induzierte Blockierung der Jodaufnahme in die Thyreoidea zustande kommt (Nourok et al., 1964).

1.16. Endokrine Ursachen der Reboundhypertension nach SNP (Renin-Angiotensin-Aldosteron System, Katecholamine)

Der menschliche Körper paßt sich bemerkenswert gut an Milieuveränderungen an, mit dem Ziel, die Homöostase zu gewährleisten. Diese durch komplexe neuronale und hormonelle Systeme vermittelte Anpassungsfähigkeit, ist speziell an jenen kardiovasculären Reflexen ablesbar, die den arteriellen Druck garantieren. In den Gefäßen der lebenswichtigen Organe wie z. B. Hirn und Niere sind drucksensible Rezeptoren lokalisiert und bereit, sofort aktiviert zu werden, wenn Kompensationsmechanismen nötig werden, um den Organperfusionsdruck auf Normalwerte zurückzubringen (Gerber u. Nies, 1979; Miller, 1981).
Bei Bedingungen, die den arteriellen Druck senken, werden multiple Systeme aktiviert. Beispielsweise signalisieren die bei SNP-induzierter Hypotension aktivierten (Wood, 1983) und signifikant sensitivierten (Chen et al., 1979) Barorezeptoren des Carotissinus dem Hirn, das sympathische Nervensystem zu aktivieren (Kirchner u. Kyncl, 1970; Welter et al., 1983) und den Parasympathatonus zu desaktivieren, um dadurch das Herzzeitvolumen und den Gefäßwiderstand zu erhöhen und damit den Blutdruck wieder zu normalisieren (Gerber u. Nies, 1979). Die Reflexantwort der Barorezeptoren auf induzierte Hypotension besteht in einem Anstieg des zentralen Sympatikotonus, was sich speziell bei jungen Patienten klinisch niederschlägt

in einer Tachykardie und den daraus resultierenden Schwierigkeiten, den gewünschten Druckabfall aufrechtzuerhalten (Rollason et al., 1983). Ähnliches geschieht in der Niere, wo ein Druckabfall um mehr als 5 mmHg zu einer gesteigerten Reninsekretion führt (Gutmann et al., 1973), die über intrarenale ß-Rezeptoren gesteuert wird (Kraupp, 1982). Nach Beendigung einer SNP-Infusion wird zwar nicht immer (Moraca et al., 1962; Schiffmann u. Fuchs, 1966; Korten et al., 1974; Landauer, 1976; Beierholm et al., 1983), aber doch sehr häufig ein Reboundphänomen - also ein Ansteigen des Druckes über die präoperativen Druckwerte - beobachtet (Rudehill et al., 1979; Lane et al., 1980; Khambatta et al., 1981 a; Scherer et al., 1982; Welter et al., 1983; Zubrow et al., 1983), das die posthypotensive Phase oft noch um einige Zeit (30 - 60 min) überdauert (Khambatta et al., 1979 a; Spring et al., 1980; Khambatta et al., 1981 b; Landauer, 1981). Dieses Reboundphänomen stellt eine physiologische Gegenregulation des Körpers dar (Zubrow et al., 1983) die allerdings oft überschießend reagiert und im Wesentlichen durch folgende zwei Mechanismen erklärt werden kann:

1) Entscheidend scheint die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu sein (Khambatta et al., 1979 a; Landauer, 1981; Scherer et al., 1982), die durch Aktivierung der intrarenalen Barorezeptoren zustande kommt.
   Den ersten Beweis für die unter SNP-Hypotension veränderte Plasma-Renin-Aktivität (PRA) lieferten Kaneko et al. (1967), die bei primär normotensiven Patienten nach 10 - 15 minütiger MABP-Senkung unter 75 mmHg einen Anstieg der Reninaktivität im renalvenösen Blut nachweisen konnten, der eine signifikante Korrelation zur Hypotensionstiefe zeigte. Bei Patienten mit renovaskulärer Hypertension trat diese PRA-Steigerung schon bei höheren Drucken von 90 - 137 mmHg auf.
   Untersuchungen des Einflusses von Narkose und Operation per se auf das Reninsystem führten zu teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. So wiesen Pettinger et al. (1975) und

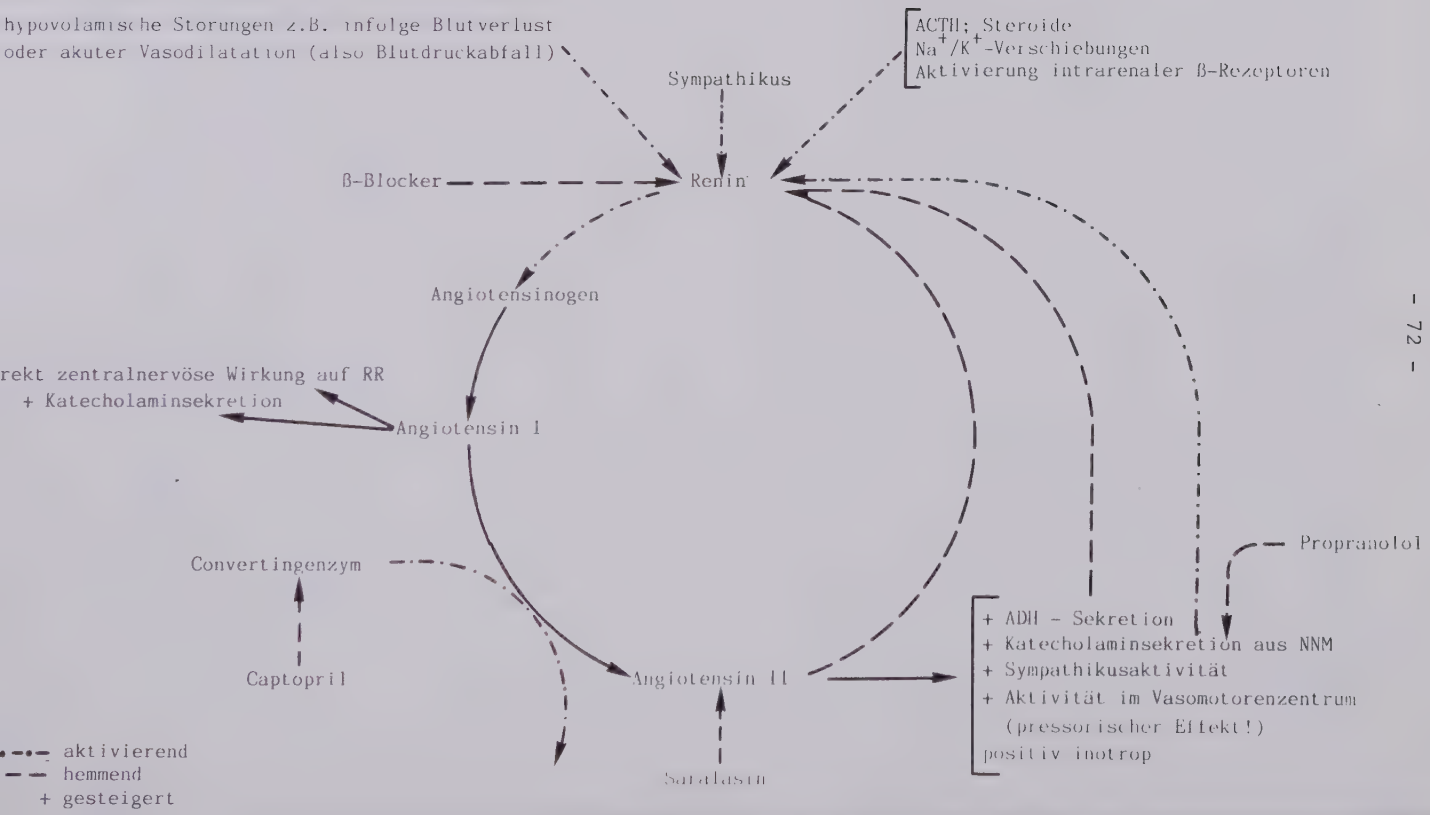
Pettinger (1978) eine PRA-Erhöhung bereits bei Einleitung eines zur Operation benötigten Anästhesielevels bzw. durch verschiedene chirurgische Manipulationen z. B. Laparatomie oder Katheterlegen nach. Dem widersprechen Miller et al. (1977, 1978), die bei der Einleitung noch keinen PRA-Anstieg registrierten und wie Bailey et al. (1975) und Spring et al. (1983) keine PRA-Veränderung durch das Anästhesieverfahren an sich verzeichneten. Heute herrscht jedoch allgemein Übereinstimmung, daß durch die Operation die Renin-Sekretion zunimmt (Scherer et al., 1982).
Den PRA-Anstieg bei SNP-induzierter Hypotension haben inzwischen viele Autoren bestätigt. Miller et al. (1977) beobachteten PRA-Anstiege auf das 4,1-fache bis zum Ende der SNP-Infusion und eine verstärkte hypotensive Reaktion bei nephrektomierten Ratten, was darauf hinweist, daß der in diesem Fall geblockte PRA-Anstieg nun nicht mehr die physiologische Schutzfunktion vor einem Abgleiten des Druckes auf zu tiefe Werte garantieren kann. Bei normalen Tieren mit SNP-Dosen von mehr als 80 µg/kg/min stellten sie keinen weiteren PRA-Anstieg fest und interpretierten dies als maximale Stimmulation des Reninsystems bei dieser SNP-Dosis.
PRA-Anstiege während SNP-Hypotension verzeichneten auch folgende Untersucher: Pettinger u. Keeton (1975); Fahmy et al. (1979 b); Jones et al. (1981); Marshall et al. (1981); Khambatta et al. (1982 a); Fahmy u. Gavras (1983); Knight et al. (1983); Lagerkranser (1983); Zubrow et al. (1983); Woodside et al. (1984), wobei einige ein Wiederabsinken der PRA erst bis zu 60 min nach Absetzen der SNP-Infusion beobachteten (Khambatta et al., 1979 a; Lane et al., 1980) was sich bemerkenswert gut mit dem Zeitraum der Rebound-Entwicklung deckt. Von Khambatta et al. (1979 a) und Gelman u. Kirit (1981) wurde dafür eine verlängerte Halbwertzeit der PRA infolge verminderter Leberdurchblutung während SNP-Hypotension verantwortlich gemacht. Landauer (1981) berichtet von einer Korrelation SNP-Dosis - PRA-Anstieg.

2) Eine Barorezeptor-gesteuerte Aktivierung des autonomen, sympathischen Nervensystems, ablesbar an einer vermehrten Ausschüttung der als "Stresshormone" bezeichneten Katecholamine, führt ebenfalls zur Reboundhypertension (Scherer et al., 1982; Fahmy u. Gavras, 1983; Wood, 1983).
Einen Anstieg der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin <u>während</u> SNP-Hypotension konnten folgende Untersucher feststellen: Michenfelder u. Theye (1977); Fahmy et al. (1979 b); Jones et al. (1981); Landauer (1981); Welter et al. (1983); Woodside et al. (1984).
Einige registrierten sogar eine Katecholaminerhöhung, die noch einige Zeit <u>nach</u> Hypotensionsende feststellbar war: Lane et al. (1980) - noch 60 min nach Hypotensionsende erhöhte Katecholaminwerte ; Khambatta et al. (1981 b) - noch 30 min nach Hypotensionsende erhöhte Katecholaminwerte; Khambatta et al. (1982 a) und Fahmy u. Gavras (1983). Dagegen sprechen Knight et al. (1983) von einer Rückkehr auf präoperative Werte nach 30 min.
Interessant ist auch die Beobachtung von Rawlinson et al. (1978) eines im Vergleich zu HNO-Patienten bei Neurochirurgischen Patienten bereits präoperativ 5-fach erhöhten Katecholaminspiegels, der während SNP-Hypotension keine weitere Steigerung erfuhr. Sie interpretierten dies als bereits präoperativ maximale Stimmulation des Sympathoadrenalen Systems bei neurochirurgischen Patienten. Bekannt ist auch die Tatsache, daß Operationsstreß und Blutverluste für sich alleine schon zu Aktivierung der Streßhormone führt (Knight et al., 1983).

Über eine Verquickung dieser zwei beschriebenen Systeme kann es zu einer wechselseitigen Potenzierung kommen, indem sowohl das am Ende der "Reninkaskade" entstehende Angiotensin II eine vermehrte Katecholaminsekretion aus dem Nebenierenmark bewirken kann (Miller et al., 1977; Peach, 1977; Pettinger, 1978; Scherer et al., 1982), als auch die Katecholamine zu einer Steigerung der Reninsekretion führen können (Vander, 1965; Johnson et al., 1971; Davis u. Freeman, 1976; Peach, 1977; Pettinger, 1978).

Welche Folgen hat nun eine PRA-Steigerung über die Normalkonzentration von 1 - 3 ng/ml/Std., sprich eine vermehrte Reninsekretion? Das Substrat des Enzyms Renin ist das aus der Leber stammende Glykoprotein Angiotensinogen, das zu Angiotensin I umgewandelt wird. Angiotensin I kann die Katecholaminsekretion aus dem Nebennierenmark steigern und hebt über eine direkte, zentrale Wirkung den Blutdruck. Der grösste Teil des Angiotensin I wird durch das Convertingenzym in der Lunge zu Angiotensin II hydrolysiert. Angiotensin II ist ein starker Vasokonstriktor, wirkt positiv inotrop, führt ebenfalls zu Katecholaminfreisetzung und antagonisiert somit nachhaltig die SNP-induzierte Vasodilatation. Im übrigen ist Angiotensin II der wirksamste Stimmulator der Aldosteronproduktion in der Nebeniere, was zu Natrium- und konsekutiver Wasserretention in der Niere und damit wiederum zu Blutdruckanstieg führt. (siehe Schaubild S. 72).

Regulation der Plasma-Renin-Aktivität



1.17. Gefahren der Reboundhypertension

Die Ergebnisse von Ivankovich et al. (1976), die während SNP-Infusion gleichzeitig Angiotensin verabreichten und somit eine periphere Vasokonstriktion erreichten, die in ihren Folgen einer Reboundhypertension glich und am Hirn eine CBF-Steigerung nach sich zog - also eine gestörte Autoregulation bewies - legen nahe, daß der Systemdruck, der sich infolge der sehr kurzen SNP-Halbwertzeit und gefördert durch hormonelle Gegenregulationsmechanismen rasch erholt, mit seiner ganzen Gewalt auf ein noch 1 - 2 Stunden posthypotensiv dilatiertes, zerebrales Gefäßbett trifft (Landauer, 1981), welches seiner schützenden Reagibilität beraubt oder zumindest noch über Stunden in seiner Autoregulation beeinträchtigt ist.
Für ein frisch operiertes Gehirn (Tumor oder Aneurysma) bedeutet dies folgende Gefahren: Der ICP und damit auch der Druck auf die frisch versorgten bzw. geklippten Gefäße steigt, was zum einen die Wiedereröffnung der unter Hypotension bereits verschlossenen Gefäßstümpfe - und damit die Nachblutungsgefahr - begünstigt (Khambatta et al., 1976 a; Landauer, 1981) und zum anderen - aufgrund der gestörten Blut-Hirn-Schrankenfunktion - die Gefahr eines Hirnödems in sich birgt (Cottrell et al., 1980; Spring et al., 1980; Landauer, 1981).

1.18. Klinische Eignung von SNP zur kontrollierten Hypotension

Trotz seiner Nebenwirkungen hat sich SNP zur Hypotension bei neurochirurgischen Indikationen besonders bewährt (Palmer u. Lasseter, 1975; Ekhart et al., 1978; Spring et al., 1979, 1980; Henriksen et al., 1983; Morris et al., 1985 a), da es infolge seiner excellenten Steuerbarkeit und zuverlässigen Wirkung (Spring et al., 1980; Landauer, 1981; Gordon, 1981) fast jede beliebige Hypotensionstiefe zuläßt. Damit ist es nur mit SNP möglich, die Grenzen der Hirnautoregulation voll

auszuschöpfen, womit ein Pharmakon zur Verfügung steht, "das den Bedürfnissen der modernen Anästhesie weitgehend entgegenkommt" (Landauer, 1976). Marcus u. Kalff (1977) schreiben sogar: "Einzig das SNP erfüllt die Forderungen, die man heute an ein hypotensives Pharmakon stellen muß."

1.19. Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie des Blutdruckrebounds nach kontrollierter Hypotension mit SNP

1) Die einfachste, allerdings nicht immer funktionierende Möglichkeit, eine derart risikobehaftete Reboundhypertension zu vermeiden, besteht in einer progressiven Reduzierung der SNP-Dosis über 30 - 60 min., also dem sogenannten "Ausschleichen" (Khambatta et al., 1979 a; Cottrell et al., 1980; Scherer et al., 1982).
2) Sehr frühzeitig berichten Bühler et al. (1972) aber auch schon über die Fähigkeit des ß-Blockers Propranolol, im Rahmen einer antihypertensiven Therapie die PRA zu senken und zwar am nachhaltigsten bei Patienten mit primär stark erhöhten PRA-Werten. Pettinger et al. (1973) entdeckten dann daß - wie bereits besprochen - die Verwendung vasodilatatorischer Pharmaka eine Reninfreisetzung induziert, die durch Propranololvorbehandlung geblockt werden konnte, was sie in einer weiteren Arbeit (Pettinger u. Keeton, 1975) bestätigen konnten. Darauf aufbauend untersuchten dann Khambatta et al. (1979 b) die Auswirkungen einer eintägigen, oralen Propranololvorbehandlung bei Patienten, die sich einer Aneurysmaoperation unterziehen mußten. Sie fanden bei gleicher Hypotensionstiefe im Vergleich zu einer vorhergehenden Studie (Khambatta et al. (1979 a): ohne Propranololvorgabe) bei den mit Propranolol vorbehandelten Patienten:
   a) einen vom 5-fachen auf nur das 3-fache gesenkten PRA-Anstieg.
   b) eine um 40 % verminderte SNP-Dosis.
   c) keine signifikante Herzfrequenzveränderung, also ein Ausbleiben der Reflextachykardie.

d) ein Ausbleiben der Reboundhypertension nach SNP-Infusionsende.

Eine Blockierung bzw. Verminderung des SNP-induzierten PRA-Anstieges durch Propranolol-Prophylaxe, und damit Beseitigung einer wesentlichen Reboundursache, konnten auch folgende Autoren bestätigen: Cottrell et al. (1980); Marshall et al. (1980, 1981); Khambatta u. Stone (1981); Khambatta et al. (1981 a); Kraupp (1982). Durch Metoprolol (Welter et al., 1983) bzw. Propranolol (Khambatta u. Stone, 1981; Khambatta et al., 1981 a, b; Zubrow et al., 1983) ist es möglich, eine Reboundhypertension zu verhindern.

Weitere günstige Auswirkungen einer ß-Blockergabe bei SNP-induzierter Hypotension wurden ebenfalls mehrfach bestätigt. So konnte beispielsweise nachgewiesen werden, daß durch ß-Blockergabe

a) das Auftreten einer Tachykardie verhindert werden kann (Miller et al., 1977; Khambatta et al., 1981 a, b; Marshall et al., 1981; Rollason et al., 1983; Welter et al., 1983).
b) eine Verminderung des SNP-Dosisbedarfs zu erzielen ist (Landauer, 1981; Marshall et al., 1981; Welter et al., 1983).
c) die Wahrscheinlichkeit einer Cyanidintoxikation wesentlich geringer wird (Dinmore, 1977; Bedford et al., 1979 a, b; Khambatta et al., 1981 a).
d) ein Katecholaminanstieg ausbleibt (Khambatta u. Stone, 1981; Khambatta et al., 1981 b), was scheinbar darauf zurückzuführen ist, daß "die unter SNP bewirkte Reflex-Noradrenalinfreisetzung an den adrenergen Nervenendigungen des Herzens mit Propranolol blockierbar ist" (Palmer u. Lasseter, 1975).
e) der während SNP-Therapie auftretende ICP-Anstieg abgeschwächt wird (Dinmore, 1977; DeBros u. Zervas, 1980; Landauer, 1981).
f) eine Abschwächung der SNP-induzierten Inhibition der hypoxischen, pulmonalen Vasokonstriktion und dadurch

eine Verbesserung der arteriellen Oxygenation erfolgt. Dies wurde von Marshall et al. (1981) vermutet und von Bedford et al. (1980) und Miller et al. (1982) bestätigt.

Die ß-Blockergabe vor oder auch während der SNP-Infusion trägt gemäß diesen Befunden zu einer erhöhten Sicherheit respektive einer Senkung der Gefahren durch unerwünschte Nebenwirkungen während SNP-induzierter Hypotension bei. Infolge der Kontraindikationen der ß-Blockertherapie kann diese Rebound-Prophylaxe-Methode bei bestimmten Patienten jedoch nicht zur Anwendung kommen, was den Hauptnachteil dieses Verfahrens aufzeigt. Demzufolge können ß-Blocker nicht verwendet werden bei Patienten mit

- manifester Herzinsuffizienz (neg. chronotrop. bathmotrop. inotrop!)
- Asthma bronchiale (Gefahr des Bronchospasmus!)
- AV-Block (Verschlimmerung!)
- Diabetes mellitus (verminderte Glykogenolyse und Lipolyse!)
- Gravidität (wehenverstärkend!)

3) Saralasin ist ein kompetitiver Angiotensin II-Rezeptorenblocker der glatten Muskulatur (Pettinger u. Keeton, 1975), antagonisiert also die Wirkung des bei SNP-Infusion vermehrt gebildeten Angiotensin II und stellt somit "die ätiopathogenetisch eleganteste Beeinflußungsmöglichkeit des Renin-Angiotensinsystems" dar (Scherer et al., 1982). Tatsächlich berichten auch Delaney u. Miller (1980) über ein komplettes Ausbleiben der Reboundhypertension nach Absetzen von SNP bei Ratten, die 40 µg/kg/min SNP für 30 min und gleichzeitig Saralasin-Infusionen erhalten hatten (dies spricht natürlich auch wieder für die Tatsache, daß der Rebound PRA-vermittelt ist!). Bezüglich der Organdurchblutung konnten Delaney u. Miller (1979) nachweisen, daß bei Saralasingabe während Halothannarkose eine Flowabnahme in Leber, Milz, Intestinum und Lunge eintritt, jedoch der renale Blutfluß unverändert bleibt. Die Ansprechbarkeit der Patienten auf Saralasin scheint besonders dann

gut zu sein, wenn sie bereits einen hohen PRA-Spiegel haben (Brunner et al., 1973; Streeten et al., 1975). Von Nachteil ist jedoch, daß der PRA-Spiegel unter der Saralasin-Therapie eine weitere Steigerung erfährt (Brunner et al., 1973; Miller et al., 1978; Scherer et al., 1982). Dies ist auch gut verständlich, da bei Blockierung von Angiotensin II ebenfalls die negative Feedbackschleife zur Reninfreisetzung ausfällt. Die Beobachtung von Pettinger u. Keeton (1975), daß Saralasin in Kombination mit vasodilatatorisch wirkenden Antihypertensiva die Hypotension um 26 % verstärken kann, wäre für sich alleine gesehen natürlich sehr günstig - man könnte mit einer kleineren Dosis gleiche Erfolge erzielen. Aber die Autoren berichten auch über eine Persistenz der hypotensiven Tachykardie, d. h. Saralasin ist nicht - wie z. B. Propranolol - in der Lage, die Reflextachykardie mit allen ihren schädlichen Auswirkungen zu beseitigen. Höchst bedenklich sollte die Arbeit von Miller et al. (1977) stimmen, die ebenfalls über eine potenzierte Hypotension bei simultaner Anwendung von SNP (40 µg/kg/min) und Saralasin berichtet. Bei hohen SNP-Dosen von 160 µg/kg/min jedoch starben alle Versuchstiere an einem nicht mehr in den Griff zu bekommenden, rapiden Druckabfall. Dies zeigt, wie Miller et al. (1977) schreiben, daß "die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems durch die SNP-Hypotension letztendlich einen physiologischen Antagonismus zur Hypotension darstellt ... und die kombinierte Anwendung von SNP und Angiotensin II-Antagonisten zur Erzielung einer Hypotension kaum kontrollierbar ist und ein gefährliches therapeutisches Manöver darstellt, das klinisch nicht angewendet werden sollte."

4) Eine weitere Möglichkeit, die Reboundhypertension direkt am Ort ihrer Ursache zu bekämpfen, ist der Medizin mit dem oral wirksamen Pharmakon Captopril in die Hand gegeben. Es greift ebenfalls direkt am Renin-Angiotensin-System an, indem es das Converting-Enzym blockiert, das die Reaktion Angiotensin I zu Angiotensin II katalysiert.

Es verhindert also die Bildung des äußerst stark vasoaktiv wirksamen Angiotensin II. Die Entstehung der nach SNP-Infusion sehr häufig beobachteten Reboundhypertension, konnte mit Captopril erfolgreich verhindert werden (Khambatta et al., 1982 a; Fahmy u. Gavras, 1983). Auch bei der Therapie der essentiellen und renalen Hypertonie hat sich Captopril als wirksam erwiesen (Overlack et al., 1980). Zwei Nachteile der Captoprilthерapie sind schon länger bekannt:

a) Es wirkt nur dann optimal, wenn die Volumen-, sprich NaCl-Belastung des Organismus gering ist. Dies kann durch vorherige/gleichzeitige Diuretikagabe erreicht werden (Gavras et al., 1974; Laragh, 1975). Die bei chronischer Diuretikagabe oft beobachtete Hypokaliämie tritt bei gleichzeitiger Captoprilgabe günstigerweise nicht auf (Overlack et al., 1980).

b) Es erhöht während seiner Anwendung - wie das Saralasin - ebenfalls den PRA-Spiegel (Gavras et al., 1974, 1978; Overlack et al., 1980; Khambatta et al., 1982 a; Woodside et al., 1982, 1984). Der Aldosteronspiegel fällt allerdings deutlich.

Weitere Nachteile sind die in jüngster Zeit beobachteten, dosisunabhängigen, schweren Hautreaktionen i. S. einer exfoliativen Dermatitis, leichtem toxischem Erythem und nekrotisierender Vaskulitiden und der z. T. dosisabhängigen Nebenwirkungen auf Nieren und weißes Blutbild.[1)] Vorteilhaft sind jedoch neben der erfolgreichen Reboundprävention folgende Gesichtspunkte:

a) Eine Captoprilvorgabe reduziert deutlich bis signifikant die zur kontrollierten Hypotension benötigte SNP-Dosis (Khambatta et al., 1982 a; Fahmy u. Gavras, 1983; Woodside et al., 1982, 1984).

b) Das Ausmaß der Blutdrucksenkung unter Captopril scheint unabhängig von der Ausgangshöhe der PRA und der Angiotensin II-Konzentration zu sein (Overlack et al., 1980).

---

1) Schwere Hautreaktionen nach Captopril; Arznei-Telegramm S. 41 5/1985.

c) Captoprilvorgabe reduziert signifikant den Anstieg der Plasmakonzentrationen von ADH, Adrenalin und Noradrenalin im Verlauf einer SNP-kontrollierten Hypotension (Khambatta et al., 1982 a).

d) Die renale Na^+- und H_2O-Ausscheidung, sowie die GFR sind nicht beeinflußt (Overlack et al., 1980).

Es hat sich also gezeigt, daß "die Potenzierung der SNP-Hypotension durch Captopril sich klinisch nützlich in einer SNP-Dosisreduktion auswirkt. Die erhöhte PRA während Captoprilanwendung hat keine hämodynamischen Auswirkungen, da nicht Renin sondern Angiotensin II für die vasopressorische Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems verantwortlich ist" (Woodside et al., 1984). Deshalb "sollte eine Captopril-Vorbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn eine kontrollierte Hypotension mit SNP angestrebt wird" (Fahmy u. Gavras, 1983)."

5) Kalziumblocker (= Ca^{2+}-Antagonisten = Ca^{2+}-Kanalblocker) wie z. B. Nifedipin, Verapamil, Diltiazem.
Es ist wohl bekannt, daß Ca^{2+} eine fundamentale Rolle bei der Erregung und der Kontraktion bzw. der Kopplung von beidem, an den Muskeln spielt, Bei der Erregung wird Ca^{2+} für die Änderung im Membranpotential während der Muskelaktivität benötigt. Der Einstrom von Na^+ durch "schnelle" und von Ca^{2+} durch "langsame" Kanäle in die Zelle bestimmt das Aktionspotential, neben dem zweiten Mechanismus des Na^+ - Ca^{2+} Austausches im Sarkolemm. Speziell die Herz- und glatte Gefäßmuskulatur enthält wenig endoplasmatische Ca^{2+}-Vorräte und ist daher ausgeprägter vom Ca^{2+}-Einstrom abhängig, als die Skelettmuskulatur. Das ist auch der Grund, warum Herz- und Gefäßmuskulatur so sensibel für Kalziumblocker sind, die eben diesen Ca^{2+}-Einstrom über die langsamen Kanäle selektiv blockieren und dabei eine Dilatation aller Gefäße bewirken. Somit senken sie den systemischen Druck und den Gefäßwiderstand, sind also potente Vasodilatatoren, die nach Meinung der meisten Untersucher allerdings nur einen geringen Einfluß auf die venösen Kapazitätsgefäße haben und beim Menschen v. a.

an den großen Koronarien und den kleineren, arteriellen Widerstandsgefäßen wirken. Dabei blockiert weder akute noch chronische Anwendung die Sympathische Antwort - im Gegenteil, es wird sogar öfters eine Reflextachykardie und eine verstärkte Kontraktilität beobachtet. Am Herzen ist der wichtigste Aspekt (von Verapamil) eine Verlängerung der AV-Überleitungs- und der Refraktärzeit. Für die Anwendung bei der Hypotensiven Anästhesie ergeben sich einige attraktive Gesichtspunkte (Reves et al., 1982):

a) der reflektorische Anstieg der Kontraktilität könnte geblockt werden.
b) es erfolgt eine Erweiterung koronarer und zerebraler Arterien und damit eine Maximierung des Flow, trotz gesenktem Perfusionsdruck.
c) speziell mit Verapamil gelingt eine Senkung der Reflextachykardie zu einem gewissen Teil.

Da die Kalziumantagonisten erst seit kurzem in der Klinik angewendet werden, liegen noch relativ wenig Berichte vor. Interessant ist die Beobachtung von Lynch u. Bedford (1983), daß es bei Patienten mit Hirn-Tumoren unter Verapamil zu einem signifikanten Anstieg des ICP bei gleichzeitigem CPP-Abfall kommt, woraus sie die Empfehlung ableiten, Verapamil bei Patienten mit beeinträchtigten intrakraniellen Druck-Volumen-Verhältnissen nicht zu geben, zumindest nicht, wenn der ICP nicht gemessen werden kann um u. U. Gegenmaßnahmen einzuleiten.

Zur Reboundprophylaxe wurden Kalziumblocker bisher von Sodeyama et al. (1983) angewendet, die Nifedipin infolge seiner leichten Anwendbarkeit, raschen Wirkbeginns nach 2 - 15 min, langer Wirkdauer von 3 - 5 Std. und stabilem Drucklevel während der Anwendung, als ein effektives und sicheres Mittel zur Therapie postoperativer Hypertension nach kurzwirkenden Vasodilatatoren beschreiben.

Nach Angaben von Casthely et al. (1983) bewirkt Nifedipin bei kontrollierter Hypotension eine signifikante Zunahme des intrapulmonalen Shuntvolumens, was wohl wie bei SNP

auf eine Hemmung der hypoxischen, pulmonalen Vaskokonstriktion zurückzuführen sein dürfte.

1.20. Ziel der vorliegenden Studie/Fragestellung

Die bisher beschriebenen Reboundprophylaxe- und Reboundtherapie-Versuche setzen überwiegend peripher an. Speziell die am häufigsten verwendete Methode der ß-Blockervorbehandlung ist infolge der bekannten Kontraindikationen (vgl. S. 76), nicht bei allen Patienten anwendbar, bei denen eine kontrollierte Hypotension ausgeführt werden soll. Dazu kommt noch der Umstand, daß die Metabolisierungsrate von ß-Blockern bei oraler Anwendung infolge eines First-Pass-Effektes am höchsten ist; dies führt zu großen inter-individuellen Schwankungen der Serumspiegel und ist auch die Ursache für die verringerte Bioverfügbarkeit von Propranolol. Außerdem wird bei oraler Gabe ein maximaler Blutspiegel erst nach 1,5 - 4 Stunden erreicht. Soll Propranolol als Reboundprophylaxe bei kontrollierter Hypotension eingesetzt werden, muß die "Schutzfunktion" jedoch sofort zur Verfügung stehen (und nicht erst nach bis zu 4 Stunden, wenn die Operation möglicherweise bereits abgeschlossen ist). Dies zwingt zur intravenösen Gabe, bei der maximale Plasmakonzentrationen bereits innerhalb weniger Minuten erreichbar sind und der First-Pass-Effekt keine, oder nur eine untergeordnete Rolle spielt und zudem noch geringere ß-Blockerdosen nötig sind (Erdmann, 1979; Rhein-Pharma, 1981).
Die angesprochenen Nachteile führten zu der dieser Arbeit zugrundeliegenden Idee, das neu entwickelte Antihypertensivum URAPIDIL (Ebrantil^{R}), das über periphere und zentrale Angriffspunkte verfügt, als Rebound-Prophylaxe-Methode zu testen.
Ziel dieser klinisch-experimentellen Studie sollte vor allem die Klärung folgender Fragen sein:

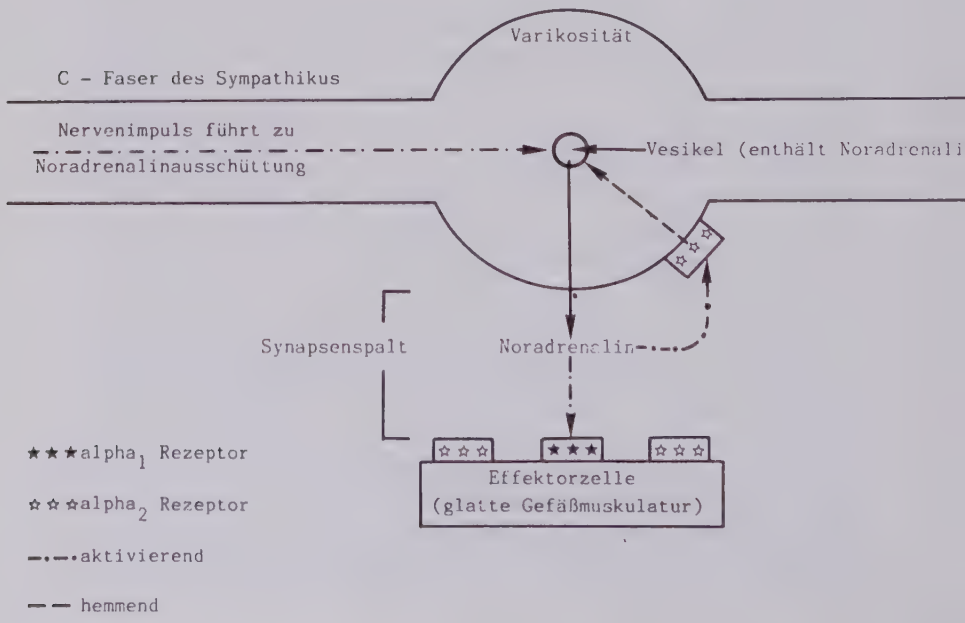
1) Ist Urapidil besser als Propranolol geeignet, die nach SNP-induzierter Hypotension auftretende posthypotensive

Hypertension zu bekämpfen?

2) Kann Urapidil effektiver als Propranolol die zur Durchführung einer kontrollierten Hypotension benötigte Menge von SNP reduzieren und damit auch die Nebenwirkungen von SNP vermindern?

1.21. Kurze Vorstellung von Urapidil

Um den Wirkungsmechanismus von Urapidil verstehen zu können, muß man die Abläufe bei der Weitergabe nervaler Informationen an der Synapse kennen, die im Folgenden sehr knapp dargestellt werden sollen:
Durch nervöse Impulse wird aus der Varikosität der Synapse Noradrenalin freigesetzt, das einerseits eine Stimmulation postsynaptischer α_1-Rezeptoren bewirkt, andererseits durch Stimmulation präsynaptischer α_2-adrenerger Rezeptoren, in Form eines Feedback-Mechanismus, seine eigene Freisetzung blockieren kann.



Angriffspunkte des Urapidil (nach Schoetensack, 1982):

1. Peripher: Urapidil ist in der Lage, eben diese oben geschilderten Vorgänge am peripheren Anteil des Sympathischen Systems zu beeinflußen, indem es

a) präsynaptische α_2-Rezeptoren stimmuliert, was eine Minderung der Noradrenalinfreisetzung an den terminalen, sympathischen Nervenendigungen zur Folge hat.

b) postsynaptische α_1-Rezeptoren blockiert und damit eine Minderung der direkten, vasokonstriktorischen Noradrenalinwirkung bewirkt.

Es erfolgt also eine Blutdrucksenkung durch periphere Vasodilatation mit Abfall des peripheren Gesamtwiderstandes (Pozenel, 1982) und damit eine Verminderung der Nachbelastung, zusammen mit einer Erweiterung der venösen Kapazitätsgefäße - also auch eine Vorbelastungsverminderung - ablesbar an der Senkung der rechts- und linksventrikulären Füllungsdrucke (Junger et al., 1982).

2. Zentral: Urapidil bewirkt außerdem eine Senkung des zentralen Sympathikotonus - ähnlich wie Clonidin oder α-Methyldopa - durch Stimmulation hemmender, zentraler, vorwiegend postsynaptischer α_2-Rezeptoren, und damit Verhinderung einer Reflextachykardie. Die Frage ob auch eine Blockade zentraler α_1-Rezeptoren erfolgt, kann derzeit noch nicht beantwortet werden. Im übrigen gibt es Hinweise dafür, daß die Inhibition des Carotissinusreflexes durch Urapidil v. a. zentral gesteuert ist (Schoetensack et al., 1983).

Zusammenfassend erfolgt also durch Urapidil eine Beeinflussung der Blutdruckregulation auf verschiedenen Rezeptorebenen, was eine verminderte Freisetzung und eine verminderte Wirkung von Noradrenalin zur Folge hat. Für die klinisch-therapeutische Anwendung von Urapidil ist dabei von wesentlicher Bedeutung, daß durch das Wirkspektrum nur eine Dämpfung, jedoch nicht eine Aufhebung der über den Sympathikus verlaufenden Herz- und Kreislaufreflexe in Erscheinung tritt (Kraupp, 1982). Die Vorstellung erscheint durchaus real, daß Urapidil in Art eines kompetitiven Agonisten bzw. Antagonisten die Wirkung afferenter und efferenter Impulse nicht aufhebt, sondern in Form einer Reizschwellenerhöhung

verschiebt (Schoetensack, 1982). Dies bedeutet, daß ein unkontrolliertes Absinken des Blutdruckes verhindert wird. Überraschend war, daß sich bei narkotisierten Katzen, ähnlich wie mit SNP, auch bei Urapidilinfusionen das Ausmaß der Drucksenkung dosisabhängig einstellen läßt (Schoetensack, 1982).

Bei der Therapie der verschiedensten Hochdruckformen hat sich Urapidil bereits bestens bewährt (Franke et al., 1980; Barankay et al., 1981; Haerlin et al., 1981; Aulehla, 1982; Kothari et al., 1982; Thuma, 1983; Wießmann et al., 1983; Zähringer et al., 1983).

Die blutdrucksenkende Wirkung setzt bereits 30 - 50 sec. nach Beendigung einer i. v.-Injektion von 20 - 40 mg Urapidil ein; bei oraler Gabe der gleichen Dosis nach 30 - 45 min (Pozenel, 1982).

Bei einer Plasmahalbwertzeit von 2,5 - 3,7 Std. erfolgt die Ausscheidung beim Menschen v. a. renal; 60 - 70 % der Urapidildosis werden unverändert oder als Metabolite im Urin gefunden. Nach 24 Std. sind 90 % ausgeschieden, nach 120 Std. ist die Ausscheidung komplett abgeschlossen (Schoetensack et al., 1983).

Hämodynamische- und Herzwirkung:

Franke et al. (1982) fanden bei Untersuchungen an Patienten, die sich einer Bypassoperation unterziehen mußten und Urapidildosen von 60 - 300 mg/Std. i. v. erhielten, bei einer Drucksenkung auf MABP 80 mmHg eine Abnahme des myokardialen O_2-Verbrauchs. Die Herzfrequenz fiel leicht ab, war aber nicht signifikant verändert bei gleichzeitiger, hochsignifikanter Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes (vergl. auch Schmucker et al., 1981; Göb et al., 1982; Junger et al., 1982; Schoetensack et al., 1983) ohne direkte Wirkung auf das Myokard. Der ZVD zeigt fallende Tendenz (Vogel, 1982). Eine geringe Beeinflußung der Herzfrequenz bei großer therapeutischer Breite wurde dem Urapidil bereits im Jahr 1977 durch Schoetensack et al. (1977 a) bescheinigt.

Im Gesamten resultiert eine mechanische Entlastung des linken Ventrikels, ein Anstieg der Herzauswurfleistung, eine

Abnahme des myokardialen O_2-Verbrauchs, eine gleichbleibende Herzfrequenz und damit eine Verbesserung der Herzfunktion.

Wirkungen auf das Gehirn:

Der intracranielle Druck (ICP) und die intracranielle Compliance werden durch Urapidil-induzierte Hypotension nicht beeinflußt (Puchstein et al., 1982 a; Van Aken et al., 1983). Im Tierversuch hat Urapidil einen sedativen Effekt (Schoetensack et al., 1983), der sich jedoch bei Ratten, im Gegensatz zu anderen zentralwirksamen Pharmaka wie z. B. Chlorpromazin und Diazepam, bis zu Dosen von 100 mg/kg p. o. durch Reize jederzeit durchbrechen läßt (Schoetensack et al., 1977 b).

II. Durchführung

2.1. Patientenkollektiv

Untersucht wurden 26 Patienten im Alter von 18 - 70 Jahren, einem Gewicht von 41 - 127 kg und einer Körpergröße von 149 - 192 cm, die sich einer neurochirurgischen Operation wegen eines Hirntumors (23) bzw. eines Aneurysmas (3) unterziehen mußten. Die Einverständniserklärung der einen Tag präoperativ aufgeklärten Patienten zur Teilnahme an der Studie lag vor.
Bei der Gruppe I (n = 12) wurde die kontrollierte Hypotension durch Zufuhr von SNP in Kombination mit Propranolol durchgeführt. Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, AV-Block 2. und 3. Grades, obstruktiven Bronchialerkrankungen, Bradykardie und sonstigen Kontraindikationen der ß-Blockeranwendung, wurden von Gruppe I ausgeschlossen und der Gruppe II zugeordnet, bei der die kontrollierte Hypotension ebenfalls mit SNP, aber in Kombination mit Urapidil erzielt wurde.

Demoskopische Daten:

Patientengruppe	Geschlecht weibl.	Geschlecht männl.	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Größe (cm)
I Propranolol (n = 12)	8	4	18-70 $\bar{x}$ 42	57-127 $\bar{x}$ 81	160-191 $\bar{x}$ 173
II Urapidil (n = 14)	9	5	42-66 $\bar{x}$ 55	41- 90 $\bar{x}$ 72	149-192 $\bar{x}$ 171

2.2. Anästhesiologisches Management

Nach Prämedikation mit 0,5 mg Atropin, 30 mg Fortral und 25 mg Atosil (respektive bei 7 Patienten: 0,5 mg Atropin, 1,5 - 2 ml Thalamonal) ungefähr 45 min. vor Narkosebeginn, wurde eine modifizierte Neuroleptanalgesie unter Verwendung von Fentanyl

0,004 - 0,007 mg/kg und Flunitrazepam (Rohypnol^{R}) 0,025 - 0,03 mg/kg eingeleitet. Unter Pancuroniumbromid initial 4 - 8 mg zur Muskelrelaxation wurde intubiert und die Narkose unter kontrollierter Ventilation fortgeführt. Kurz vor dem Hautschnitt, also dem eigentlichen Operationsbeginn, erhielten die Patienten der Gruppe I initial 2 mg Propranolol i.v., gefolgt von 2,5 mg (Medianwert) im weiteren OP-Verlauf.
Die Patienten der Gruppe II erhielten initial 25 mg Urapidil i.v., gefolgt von weiteren 106 mg (Medianwert) während der restlichen OP-Zeit.
Nach OP-Beginn wurde bei allen Patienten eine kontrollierte Hypotension mittels SNP erzeugt mit dem Ziel, den MABP um 30 - 40 % gegenüber dem Ausgangswert zu senken und ihn auf diesem Level zu halten. Anfang und Ende der SNP-Infusion richtete sich nach den intraoperativen Gegebenheiten.
Die Operationszeit und die Dauer der intravenösen SNP-Gabe - also die eigentliche Hypotensionszeit - betrug in den beiden Gruppen:

	Operationszeit (Minuten)			Hypotensionszeit (Minuten)		
	min.	max	$\bar{x}$	min.	max	$\bar{x}$
Gruppe I (SNP + Propranolol)	120	275	190	45	243	111
Gruppe II (SNP + Urapidil)	145	355	221	22	352	119

Nach Wiedererreichen des Ausgangsdruckes und Operationsende wurde die Anästhesie je nach Patientenzustand zu verschiedenen Zeitpunkten beendet.
Ebenfalls abhängig vom Zustand des Patienten bzw. auftretender Blutverluste, wurde auch das Flüssigkeitsvolumen mittels NaCl-Lösung, Plasmaexpander bzw. bei Bedarf mit Blut/Blutbestandteilen korrigiert.
Herstellung der SNP-Infusionslösung:
3 ml Niprus^{R} Stammlösung wurden zusammen mit 20 ml Na-Thiosulfat 10 % in 250 ml Glukose 5 % gelöst. Das Na-Thiosulfat diente zur Prophylaxe der durch SNP möglicherweise ausgelösten Cyanidintioxikation.

2.3. Meßtechnik/untersuchte Parameter

Alle Patienten wurden mit folgenden Zugängen bzw. Registriermöglichkeiten versehen:

- 2 periphere Venenverweilkanülen Teflon G 16 bzw. 14 am Unterarm/Handrücken
- 1 zentralvenöser Katheter
- 1 intraarterielle Kanüle (Angiocath G 18 - 20) in der A. ulnaris bzw. A. radialis nach Testung des Palmarkreislaufs auf Durchgängigkeit mittels "Allen-Test". Dieser Zugang diente zur on line-Messung von $RR_{syst. + diast.}$ bzw. MABP und zur Entnahme der arteriellen Blutproben.
- EKG Elektroden
- ein Tubuskonnektor zur kontinuierlichen Messung der endexspiratorischen CO_2-Konzentration (URAS) mit einem Gerät der Harmtann & Braun AG.
  Die kontinuierliche Messung des endexpiratorischen CO_2-Gehaltes liefert Informationen über das Ausmaß der alveolären Totraumventilation, die ja während Hypotension vergrößert ist (Eckenhoff et al., 1963 a),sowie qualitative Aussagen über Stoffwechselaktivität und die Integrität von Atemwegen und Respiratorfunktion beim beatmeten Patienten und erlaubt die Beurteilung der kardiopulmonalen Funktion - also der Lungenperfusion - und damit das Erkennen von Blutverlusten; denn während eines Volumenmangels kann die Lungenperfusion so gering werden, daß eine vollständige CO_2-Abgabe in den Alveolen nicht mehr möglich ist, was sich in einer deutlichen Verschmälerung der URAS-Bande noch vor Druck- und Herzfrequenzänderungen niederschlägt (Peterschmitt et al., 1977; Lenz et al., 1985).
- ein elektrisches Thermometer zur kontinuierlichen, rektalen Temperaturmessung.

Zu bestimmten Zeitpunkten, die nach einem bei allen Patienten einheitlichen Zeitplan festgelegt waren (vergl. Abb. 1, Probenzeitpunkte 1 - 11), wurden arterielle Blutproben entnommen. Sie dienten zur Untersuchung auf Veränderungen der folgenden Parameter:

1) Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin). Die laborchemische Bestimmung der Plasmawerte erfolgte mit einer Radioenzymatischen Einisotopenderivat-Methode modifiziert nach Ratke (1980).
2) Plasma Renin Aktivität (PRA). Die Bestimmung der Werte erfolgte nach der "Renin Activity Radioimmunassay Kit ^{125}J Methode" von Becton Dikinson Immunodiagnostics.
3) Freie Fettsäuren im Serum (FFS).Bestimmung der Werte nach der Colorimetrischen Methode Cat.No. 126055 von Boehringer Mannheim.
4) Blutgase/Säurebasenstatus (P_{CO_2}, P_{O_2}, pH, BE)
5) Hämatokrit (Hk)
6) Hämoglobin (Hb/Hb_E)
7) Blutzucker (BZ)
8) Elektrolyte im Serum
9) Erythrozyten/Leukozyten

Folgende Parameter wurden fortlaufend mittels eines 6-Kanalschreibers (Watanabe Multicoder) aufgezeichnet:

1) Mittlerer arterieller Blutdruck (MABP) - über A. radialis bzw. A. ulnaris-Kanüle
2) Zentralvenöser Druck (ZDV) - über Zentralvenösen Katheter
3) Herzfrequenz - über R-Zackenabstand des EKG
4) Körpertemperatur - über elektrisches Thermometer im Rektum
5) CO_2-endexspiratorisch (URAS)

Veränderungen des systolischen und diastolischen Druckes wurden manuell in 1 - 2 Minutenabständen auf dem Schreiberpapier dokumentiert.

Die zur Untersuchung von FFS und Katecholaminen in speziell beschichteten Einmalspritzen abgenommenen Blutproben, wurden unmittelbar nach der Entnahme bei 4°Celsius mit 2.500 Umdrehungen x min^{-1} zentrifugiert und das Serum tiefgefroren. Die übrigen Proben wurden sofort verarbeitet (BGA) bzw. bis zu ihrer Aufarbeitung am selben Tag im Eisbad gekühlt.

2.4. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Daten diente der Wilcoxon-Test und der Maun-Mann-Whitney-Test. Eine p von $<0,05$ wurde als signifikant bewertet. Als Referenzwert gilt generell der Probenzeitpunkt 2 (vergl. Abb. 1).

III. Ergebnisse

Die Minimum-/Maximumwerte inclusive der Medianwerte aller Meßergebnisse sind tabellarisch (S. 103 - 110) angegeben. Die bei der quantitativen Darstellung der Ergebnisse im Folgenden aufgeführten Meßwerte sind Medianwerte, wobei sich die Signifikanzangaben innerhalb der Gruppen auf den als Referenzwert fungierenden Probenzeitpunkt 2 beziehen (vergl. Abb. 1). Die Signifikanzangaben zwischen den beiden Gruppen werden gesondert erwähnt.

1) Mittlerer, arterieller Blutdruck (MABP) (Abb. 2)
   Der Verlauf des MABP hält sich fast exakt an das in Abb. 1 angegebene Schema.
   In der Urapidilgruppe beträgt der MABP-Ausgangswert 93 mmHg und wurde auf 64 mmHg gesenkt (Abb. 2 Punkt 5). Nach Ende der SNP-Infusion kehrte der Druck wieder auf den ursprünglichen Wert zurück, eine Reboundhypertension konnte nicht beobachtet werden.
   In der mit Propranolol vorbehandelten Patientengruppe fiel der MABP-Wert von 95 mmHg auf 70 mmHg und erreichte somit bei Punkt 5 einen annähernd gleichtiefen Wert wie in der Urapidilgruppe. Eine Reboundhypertension wurde auch hier nicht registriert.
   Signifikant unterschiedlich war lediglich die zur Erzielung dieser Hypotensionstiefe benötigte SNP-Dosis, die in der Propranololgruppe 0,7843 µg/kg/min und in der Urapidilgruppe lediglich 0,4725 µg/kg/min betrug.
2) Diastolischer Blutdruck ($RR_{diast.}$) (Abb. 3)
   Der diastolische Blutdruck fiel in beiden Gruppen signifikant ab. In der Urapidilgruppe von initial 75 mmHg auf minimal 43 mmHg bei Probenzeitpunkt 4 und in der Propranololgruppe von 85 mmHg auf 55 mmHg bei Probenzeitpunkt 3.
   Der diastolische Druck war unter Urapidil am Ende der hypotensiven Phase und nach Absetzen von SNP, im Vergleich zur Propranololgruppe, signifikant erniedrigt.

3) Systolischer Blutdruck ($RR_{syst.}$)
Der systolische Blutdruck fiel in der Urapidilgruppe signifikant von ursprünglich 140 mmHg auf 93 mmHg bei Punkt 3. Bei den mit Propranolol vorbehandelten Patienten fiel der Ausgangsdruck ebenfalls ignifikant von 130 mmHg auf 100 mmHg bei Punkt 5. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden nicht.

4) Zentralvenöser Druck (ZVD)
Bei den ZVD-Werten war ebenfalls ein signifikanter Abfall in beiden Gruppen registrierbar. In der Urapidilgruppe von 6 mmHg auf 2 mmHg bei Punkt 3 und in der Propranololgruppe von 9,3 mmHg auf 5 mmHg bei Punkt 5.
Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand bei Probenzeitpunkt 2.

5) Katecholamine
a) Der Noradrenalinserumspiegel (Abb. 4) stieg in beiden Gruppen signifikant an, wobei der Ausgangswert von 124 ng/l in der Urapidilgruppe auf maximal 216 ng/l bei Punkt 4 anstieg und bereits bei Punkt 8 wieder eine Normalisierung eintrat.
In der Propranololgruppe stieg der schon initial etwas erhöhte Wert von 134 ng/l auf maximal 241 ng/l bei Punkt 5 und damit etwas stärker, als in der Urapidilgruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand allerdings bei Punkt 5 nicht.
b) Die Adrenalinserumspiegel (Abb. 5) veränderten sich entsprechend. In beiden Gruppen stiegen die Werte signifikant; in der Urapidilgruppe von 31 ng/l auf 54 ng/l bei Punkt 6 und in der Propranololgruppe von 29 ng/l auf 54 ng/l, ebenfalls bei Punkt 6. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden auch hier nicht.
c) Die Dopaminspiegel zeigten in der Urapidilgruppe eine gleichbleibende Tendenz. Der Ausgangswert betrug 32 ng/l, der Meßwert bei Punkt 5 lag bei 33 ng/l.
In der Propranololgruppe war der Wert bei Punkt 5 mit 29 ng/l im Vergleich zum Ausgangswert von 35 ng/l

leicht erniedrigt.
Innerhalb und zwischen den Gruppen waren die Meßwerte zu keiner Zeit signifikant unterschiedlich.

6) Plasma-Renin-Aktivität (PRA) (Abb. 6)
Entgegen unserer Erwartung stiegen in beiden Gruppen die PRA-Werte signifikant an. In der Urapidilgruppe von initial 1,43 ng/ml/h auf 4,82 ng/ml/h bei Punkt 7 und in der Propranololgruppe von 1,41 ng/ml/h auf 2 ng/ml/h bei Punkt 5.
Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand nicht, allerdings war der Anstieg in der Urapidilgruppe damit doch erheblich ausgeprägter als in der Propranololgruppe.

7) Freie Fettsäuren (FFS)
Die Werte fielen in beiden Gruppen nicht signifikant ab, wobei in der Urapidilgruppe ein Abfall von initial 0,39 mmol/l auf 0,16 mmol/l bei Punkt 4 und in der Propranololgruppe von initial 0,45 mmol/l auf 0,24 mmol/l bei Punkt 5 zu verzeichnen war. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden ebenfalls nicht.

8) Blutgaswerte
Signifikante Veränderungen der arteriellen Blutgaswerte (pH, P_{CO_2}, P_{O_2}, CO_2-endexspiratorisch) konnten nicht registriert werden (genaue Werte siehe Tabellen S. 106 - 107).
In der Propranololgruppe fiel jedoch der Baseexcess (Abb. 7 BE) von initial -0,18 mval/l auf -32, mval/l am Ende der Hypotensionsphase (Punkt 7) und war damit signifikant niedriger als in der Urapidilgruppe, bei der der Ausgangswert von -125 mval/l auf -0,71 mval/l ebenfalls bei Punkt 7 sogar noch (relativ) anstieg.

9) Körpertemperatur (Abb. 8)
Die Körpertemperatur fiel in beiden Gruppen signifikant ab, wobei der Abfall von ursprünglich 36,4°C auf 35,7°C bei Punkt 3 und auf 35,5°C bei Punkt 7 in der Urapidilgruppe hochsignifikant ausgeprägt war im Vergleich zu einem ebenfalls signifikanten Abfall der Körpertemperatur von initial 36,6°C auf 36,3°C bei der Propranolol-

gruppe (ebenfalls bei Punkt 3). Auch zwischen den beiden Gruppen bestanden hochsignifikante Unterschiede in der Körpertemperatur.

10) Herzfrequenz (Abb. 9)
Die Werte bei Punkt 2 waren zwischen den beiden Gruppen signifikant verschieden. In der Urapidilgruppe stieg die Herzfrequenz nicht signifikant von 60 min^{-1} (Punkt 2) auf maximal 66 min^{-1} bei Punkt 6, während in der Propranololgruppe die Frequenz signifikant von 76 min^{-1} (Punkt 2) auf 84 min^{-1} bei Punkt 5 anstieg. Im Verlauf der stabilen Hypotensionsphase trat demnach bei beiden Gruppen eine Herzfrequenzerhöhung ein.

11) Blutzucker
Die Blutzuckerwerte stiegen bei beiden Gruppen signifikant an. Bei der Urapidilgruppe von initial 122 mg/100 ml auf 240 mg/100 ml (Punkt 6) und bei der Propranololgruppe von initial 91 mg/100 ml auf 152 mg/100 ml (Punkt 5), womit der Anstieg in der Urapidilgruppe quantitativ sogar noch ausgeprägter war.
Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte bei den Probenzeitpunkten 2, 8, 10 und 11 registriert werden.

12) Die Meßwerte von Hb, Hk, K^+, Na^+, Cl^-, Leukozyten und Erythrozyten
schwankten - wie bei einer Narkose üblich - bedingt durch Blutverluste, das Infusionsregime usw. in normalen Grenzen. Eine Verfälschung der gemessenen Parameter infolge zu starker Verdünnung oder Hämokonzentration kann somit ausgeschlossen werden. Irgendwelche Zusammenhänge mit der kontrollierten Hypotension waren nicht offenkundig. Die Daten werden daher nicht einzeln vorgestellt und besprochen, sondern lediglich in den Tabellen (S. 108 - 110) aufgeführt.

13) Versagerquote
Als Versager wurden diejenigen Fälle gewertet, bei denen nach Ausschleichen von SNP der mittlere, arterielle Blutdruck (MABP) im mehr als 20 % über das Ausgangsniveau anstieg.

In der Propranololgruppe mußte bei 4 von insgesamt 12 Patienten (33 %) die SNP-Infusion wieder gestartet werden, da sich der Druck nicht halten ließ. Es handelte sich dabei um 3 Männer und eine Frau.
In der Urapidilgruppe betrug die Versagerquote 36 % (5 von insgesamt 14 Patienten). Hier waren 3 männliche und 2 weibliche Patienten betroffen.
Aus den jeweiligen Grundkrankheiten ließen sich keine Rückschlüsse auf die Versagerursachen ziehen.

14) Verwendete SNP-Mengen (Medianwerte)

Propranololgruppe:	Gesamtmenge:	7.527,8 µg
	Dosis :	0,7843 µg/kg/min
Urapidílgruppe:	Gesamtmenge:	3.741,26 µg
	Dosis :	0,4725 µg/kg/min

3.1. Legenden zu den Abbildungen 1 - 9

Die graphisch dargestellten Meßwerte sind allesamt Medianwerte!
Bedeutung der Symbole:

- ● Propranolol
- ○ Urapidil
- ★ Wert ist signifikant mit $p < 0,05$
- ★★ Wert ist signifikant mit $p < 0,01$
- ★★★ Wert ist signifikant mit $p < 0,001$
- ★ steht für Signifikanzangaben in der Propranololgruppe
- ☆ steht für Signifikanzangaben in der Urapidilgruppe
- n.s. nicht signifikant

Der Referenzwert für alle Signifikanzangaben ist der jeweilige Probenzeitpunkt 2! Weitere Abkürzungen sind der Liste der in dieser Arbeit verwendeten Abkürzungen zu entnehmen (siehe S. 121)

Abb. 1: Zeitlicher Ablauf der Studie. An den mit 1 - 11 bezeichneten Probenzeitpunkten wurden die arteriellen Blutproben entnommen und die übrigen Meßparameter registriert.
Abb. 2: Zeitlicher Verlauf des mittleren, artieriellen Blutdruckes (MABP).
Abb. 3: Zeitlicher Verlauf des diastolischen BLutdruckes.
Abb. 4: Zeitlicher Verlauf der Noradrenalinserumwerte.
Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Adrenalinserumwerte.
Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der Plasma-Renin-Aktivität im Serum.
Abb. 7: Zeitlicher Verlauf des Base Excess.
Abb. 8: Zeitlicher Verlauf der Körpertemperaturveränderungen.
Abb. 9: Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenzänderungen.

3.2. Abbildungen

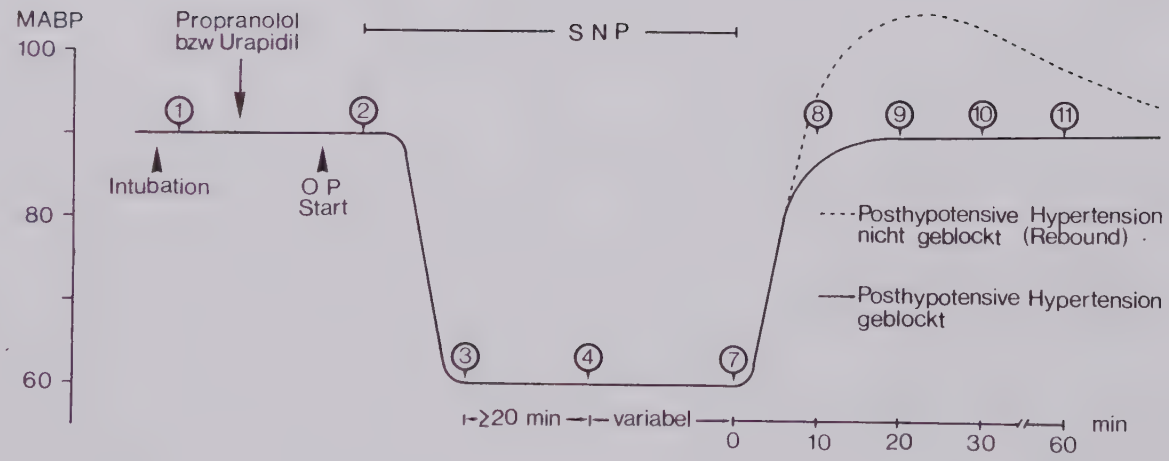

MABP
100
80
60
Propranolol
bzw Urapidil
S N P
1
2
3
4
7
8
9
10
11
Intubation
O P
Start
Posthypotensive Hypertension
nicht geblockt (Rebound)
Posthypotensive Hypertension
geblockt
≥20 min
variabel
0
10
20
30
60
min

Abb. 1

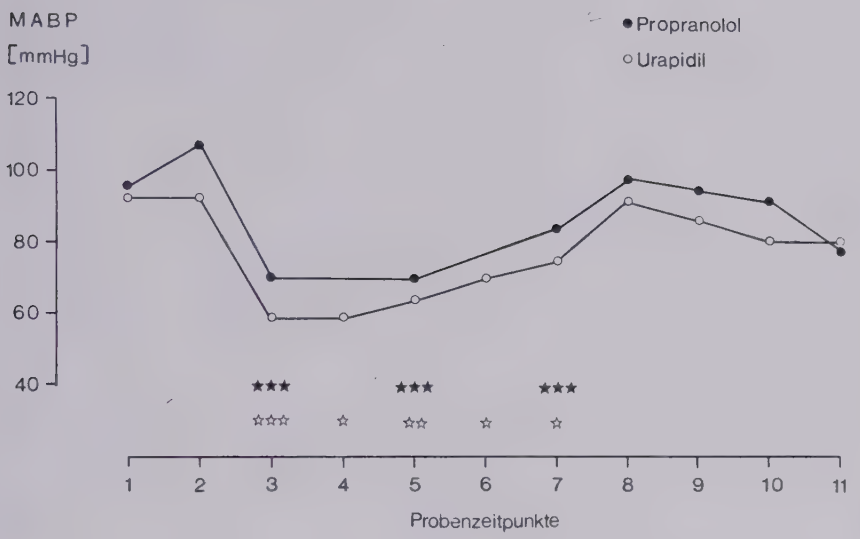

MABP
[mmHg]
Propranolol
Urapidil
120
100
80
60
40
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
Probenzeitpunkte

Abb. 2

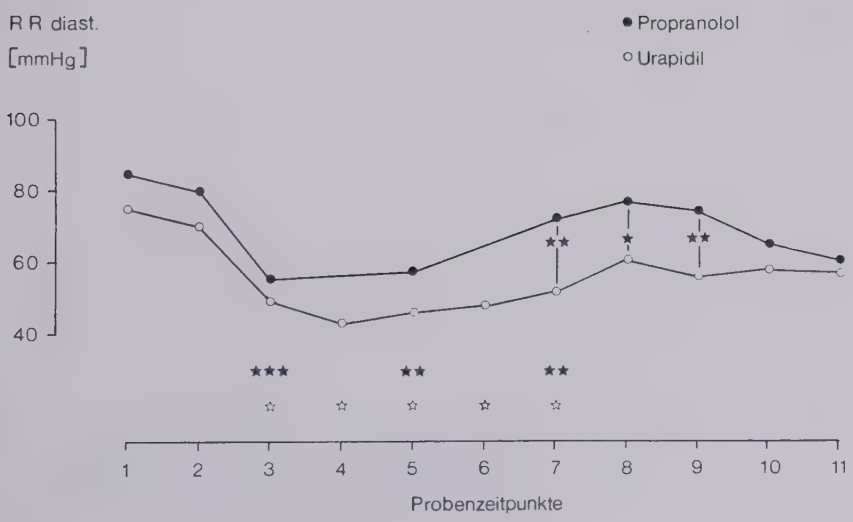

R R diast.
[mmHg]
Propranolol
Urapidil
100
80
60
40
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
Probenzeitpunkte

Abb. 3

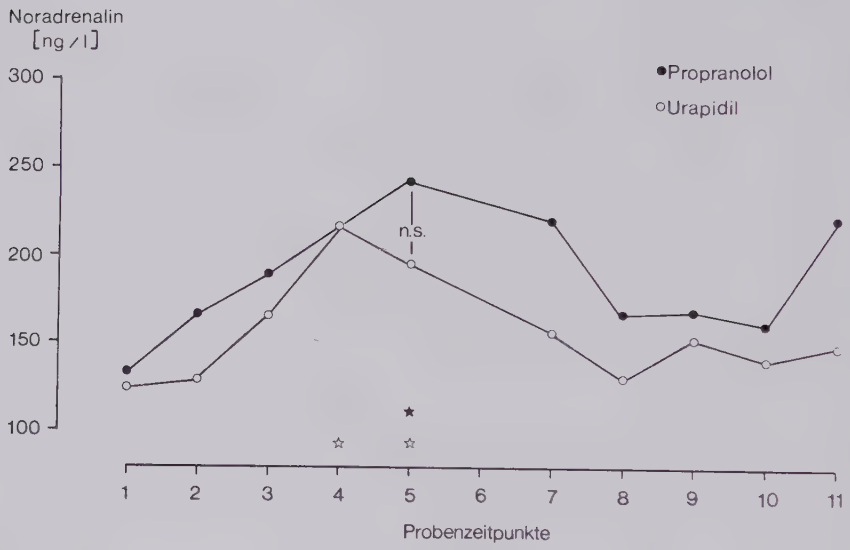

Noradrenalin
[ng/l]
300
250
200
150
100
●Propranolol
○Urapidil
n.s.
★
☆ ☆
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
Probenzeitpunkte

Abb. 4

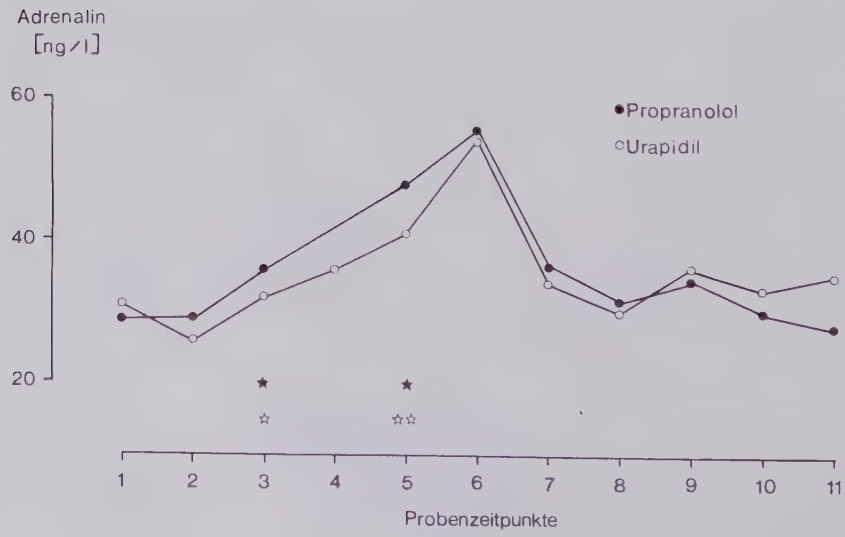

Adrenalin
[ng/l]
60
40
20
●Propranolol
○Urapidil
★ ★
☆ ☆☆
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
Probenzeitpunkte

Abb. 5

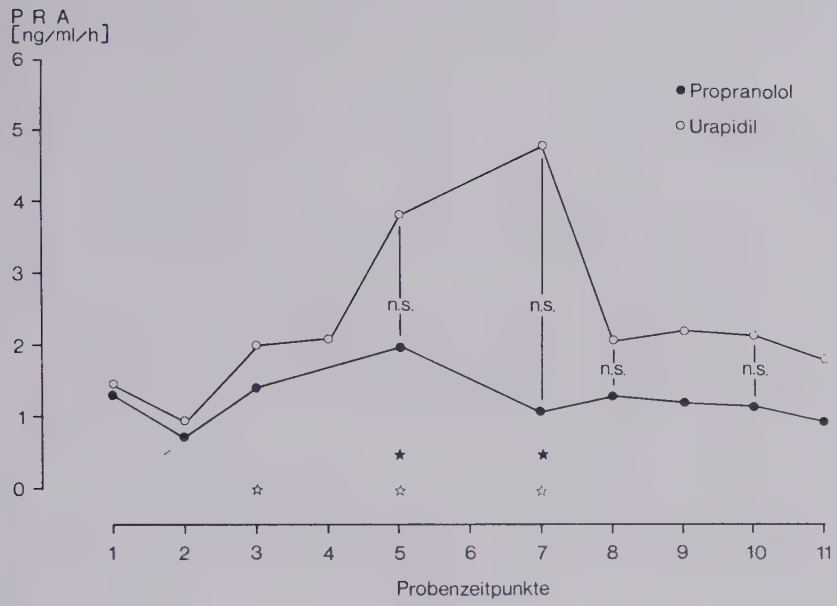

PRA
[ng/ml/h]
6
5
4
3
2
1
0
● Propranolol
○ Urapidil
n.s.
n.s.
n.s.
n.s.
★
☆
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
Probenzeitpunkte

Abb. 6

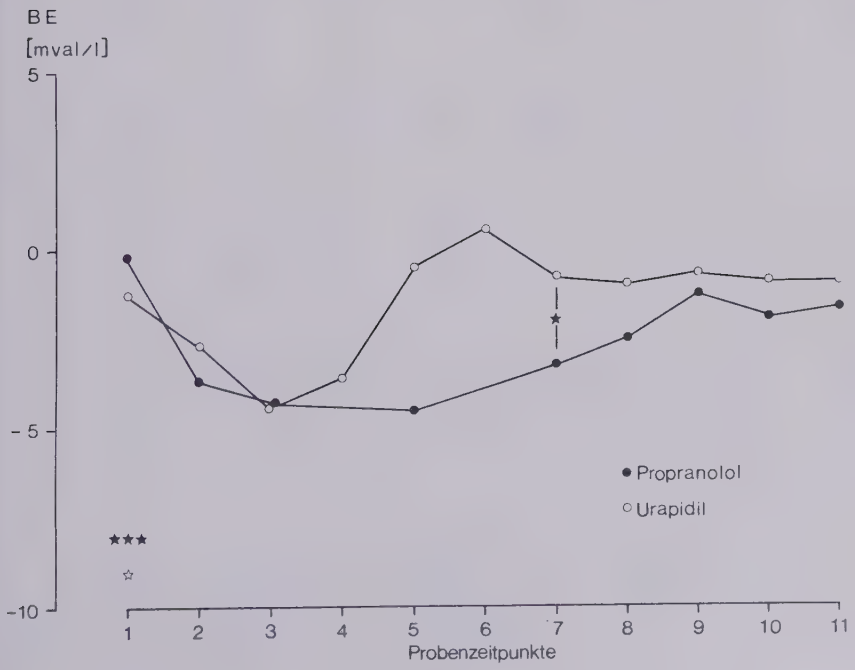

BE
[mval/l]
5
0
-5
-10
● Propranolol
○ Urapidil
★
★★★
☆
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
Probenzeitpunkte

Abb. 7

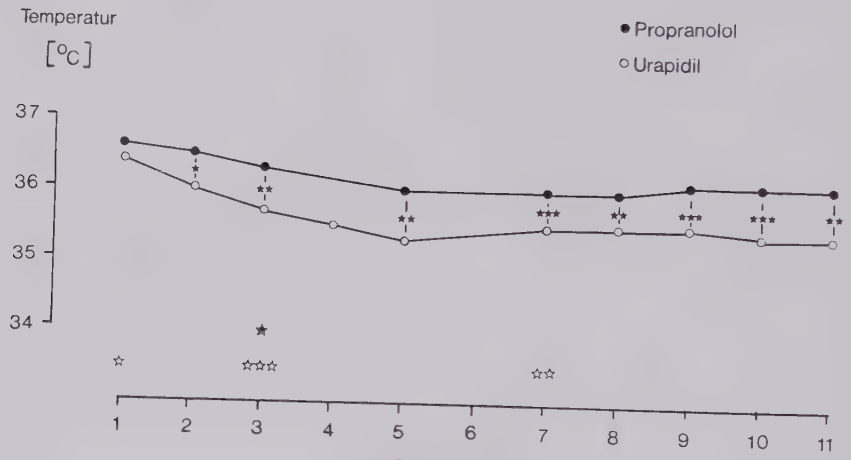

Temperatur
[°C]
Propranolol
Urapidil
37
36
35
34
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
Probenzeitpunkte

Abb. 8

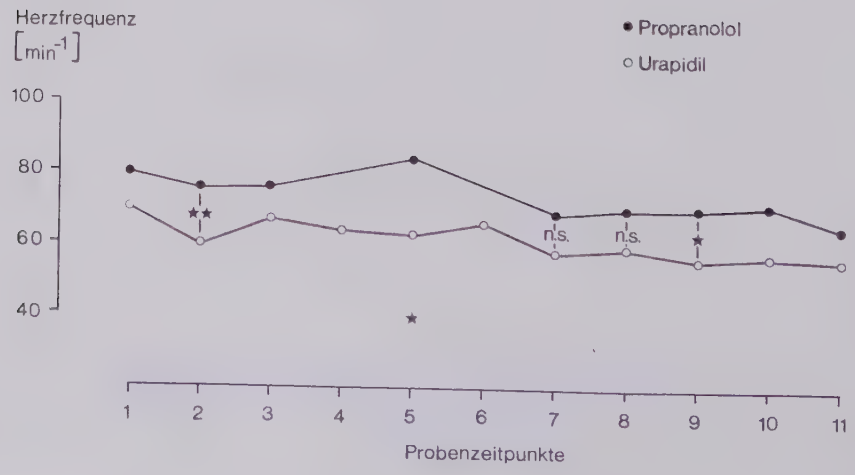

Herzfrequenz
[min-1]
Propranolol
Urapidil
100
80
60
40
n.s.
n.s.
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
Probenzeitpunkte

Abb. 9

3.3. Tabellen aller Meßwerte (Minimal- Median-Maximalwerte)

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		min		64	45	50	45	48	35	60	50	53	65
	U	median	93	93	59	59	64	70	75	92	87	81	81
MABP		max		170	82	70	94	98	95	154	150	147	145
/ mmHg /		min	90	89	60		58		75	80	65	65	75
	P	median	95	107	70		70		84	98	95	92	79
		max	125	153	85		86		106	125	117	112	117
		min		45	27	40	36	36	26	45	32	37	40
	U	median	75	70	49	43	46	48	52	61	56	58	57
RR diast.		max		93	78	58	62	71	77	88	74	72	74
/ mmHg /		min		64	44		39		58	61	49	49	38
	P	median	85	80	55		57		72	77	74	65	60
		max		110	65		62		78	88	88	83	90
		min	120	90	69	84	82	75	51	95	77	99	100
	U	median	140	145	93	96	103	116	111	138	128	124	129
RR syst.		max	147	193	125	107	146	185	169	180	165	153	190
/ mmHg /		min	110	110	78		84		104	107	101	105	114
	P	median	130	148	106		100		130	144	133	125	126
		max	150	209	140		114		155	176	168	165	165

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		min		-5	-8	-3,5	-4	-7	-6	-4	-7	-6	-7
	U	median		6	2	2,3	2,3	4,5	3	3	2	4	2
ZVD		max		15,5	11	13	12,5	12,5	16	9	16	15	14
/ mmHg /		min		1	1		0		1	0,5	0	-1,0	0
	P	median		9,3	8		5		6	6,5	5,5	6,0	3,0
		max		16,0	12,0		15,0		15,0	18,0	14,0	14,0	12,0
		min	66	77	85	98	102		95	82	92	70	74
	U	median	124	129	165	216	194		156	130	152	141	148
Noradrenalin		max	269	326	297	970	617		683	426	318	363	751
/ ng/l /		min	67	70	124		96		105	106	87	76	74
	P	median	134	166	189		241		219	166	168	160	220
		max	432	451	590		442		303	398	447	397	482
		min	16	13	21	23	17	40	14	9	10	12	18
	U	median	31	26	32	36	41	54	34	30	36	33	35
Adrenalin		max	321	42	51	402	150	196	469	148	92	122	339
/ ng/l /		min	13	11	13		12	24	19	13	14	13	13
	P	median	29	29	36		48	55	36	32	35	30	28
		max	91	94	90		83	81	49	76	84	80	92

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		min	9	8	11	12	10	17	13	10	10	11	10
	U	median	32	29	28	29	33	32	26	30	30	31	35
Dopamin		max	213	82	40	45	71	55	82	52	55	48	76
/ ng/l /		min	14	17	13		21		18	21	17	15	17
	P	median	35	34	31		29		31	30	28	26	27
		max	54	52	53		56		53	40	44	48	46
		min	0,15	0,15	0,15	0,83	0,15		0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
	U	median	1,43	0,92	2	2,1	3,85		4,82	2,09	2,23	2,17	1,85
PRA		max	4,72	14,10	17,70	17,70	15,50		17,70	17,70	15,40	13,60	16,00
/ ng/ml/h /		min	0,22	0,22	0,22		0,35		0,41	0,29	0,28	0,32	0,15
	P	median	1,41	0,78	1,46		2		1,1	1,31	1,24	1,18	0,95
		max	11,40	17,70	17,70		17,70		9,86	17,70	17,70	17,70	17,70
		min	0,10	0,13	0,13	0,12	0,08	0,21	0,09	0,07	0,09	0,06	0,05
	U	median	0,39	0,26	0,21	0,16	0,22	0,31	0,25	0,21	0,15	0,34	0,26
FFS		max	0,95	0,58	0,82	0,30	1,17	0,76	0,72	1,03	1,12	1,19	2,25
/ mmol/l /		min	0,09	0,11	0,09		0,07		0,04	0,04	0,03	0,06	0,04
	P	median	0,45	0,44	0,37		0,24		0,24	0,15	0,12	0,18	0,19
		max	0,94	0,61	1,29		0,99		0,77	0,54	0,62	0,61	0,44

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		min	-3,15	-8,11	-6,28	-7,29	-6,67	-1,44	-5,84	-8,12	-6,32	-5,53	-15,06
	U	median	-1,25	-2,61	-4,23	-3,56	-0,43	+0,56	-0,71	-0,92	-0,61	-0,81	-0,81
BE		max	2,87	2,41	2,02	0,82	2,28	1,95	1,90	1,50	2,44	2,57	3,81
/ mval/l /		min	-6,32	-7,6	-12,02		-9,15		-8,8	-8,41	-8,86	-9,18	-9,89
	P	median	-0,18	-3,6	- 4,23		-4,46		-3,2	-2,45	-1,18	-1,81	-1,51
		max	6,29	4,49	4,09		5,37		-0,2	8,96	7,93	7,72	9,32
		min	7,415	7,336	7,318	7,363	7,366	7,439	7,372	7,352	7,380	7,362	7,352
	U	median	7,466	7,423	7,420	7,411	7,420	7,457	7,451	7,465	7,462	7,453	7,476
pH		max	7,524	7,491	7,504	7,474	7,492	7,513	7,581	7,583	7,596	7,594	7,591
		min	7,358	7,344	7,310		7,336		7,335	7,336	7,336	7,341	7,326
	P	median	7,457	7,433	7,418		7,418		7,427	7,441	7,441	7,450	7,472
		max	7,556	7,528	7,525		7,504		7,537	7,549	7,553	7,542	7,581
		min		2,8	2,3	1,2	1,9	1,8	1,4	1,8	1,8	1,6	1,8
	U	median		3,4	3,3	3,3	3,25	2,7	3,2	3,4	3,1	3	3,1
CO_2-endexspir.		max		4,0	4,2	3,6	3,8	3,8	4,3	4,4	4,2	3,9	3,7
/ Vol % /		min	3,2	3,2	3,5		3,1		3,3	3,0	2,4	2,4	3,1
	P	median	3,6	4	3,75		3,6		3,7	3,9	3,7	3,7	3,6
		max	4,4	4,5	4,4		4,6		4,7	4,6	4,5	4,6	4,5

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		min	23,50	23,49	20,27	28,78	23,15	27,88	20,60	19,56	20,05	21,35	19,12
	U	median	30,19	31,12	30,85	30,47	29,97	29,97	28,15	28,28	27,88	28,56	28,44
pCO_2		max	34,10	39,09	40,15	33,55	44,61	32,35	38,48	42,60	41,73	38,11	39,93
/ mmHg /		min	25,78	24,14	24,83		26,19		19,43	20,29	21,25	22,88	22,50
	P	median	31,76	29,42	29,48		29,28		28,74	28,51	29,42	27,97	27,90
		max	38,86	34,50	39,47		34,61		32,07	39,38	38,24	37,03	34,90
		min	76,23	68,94	78,77	69,38	62,17	56,93	59,22	64,90	64,07	58,50	79,47
	U	median	133,11	128,63	107,02	95,24	125,83	100,60	111,64	157,78	124,87	111,63	151,39
pO_2		max	359,72	168,46	147,16	187,83	194,02	119,19	154,13	213,44	188,57	171,40	288,10
/ mmHg /		min	94,76	62,04	59,20		94,84		109,89	113,83	85,32	70,36	77,95
	P	median	129,63	130,39	110,54		131,45		127,22	144,26	124,25	129,02	141,85
		max	225,20	159,91	141,78		149,83		182,78	217,21	206,11	222,02	221,44
		min	35,6	35,8	35	34,7	34,1		33,1	33,1	33,1	33,1	33,2
	U	median	36,4	36	35,7	35,5	35,3		35,5	35,5	35,5	35,4	35,4
Temp		max	37,6	36,8	36,5	36,1	36,2		35,7	36	36	36	36,1
/ °C /		min	35,9	35,4	35,5		35,8		35,5	35,5	35,5	35,4	35,4
	P	median	36,6	36,5	36,3		36,0		36,0	36	36,1	36,1	36,1
		max	37,2	37,4	37,4		36,8		36,6	36,6	36,8	36,6	36,5

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		min	50	50	52	55	50	55	46	48	49	49	42
	U	median	70	60	67	64	63	66	58	59	56	57	56
Herzfrequenz		max	80	87	88	70	86	88	82	88	75	104	121
/ min^{-1} /		min	60	64	70		50		54	53	44	45	46
	P	median	80	76	76		84		69	70	70	71	65
		max	90	95	101		106		85	82	82	82	96
		min	68	99	110	85	105	127	112	102	94	92	92
	U	median	122	171	177	175	198	240	239	290	241	232	224
Blutzucker		max	228	266	268	258	325	406	461	305	404	419	413
/ mg % /		min	74	86	95		65		89	96	87	90	85
	P	median	91	104	149		152		142	147	147	140	144
		max	122	197	226		291		293	322	322	319	265
		min	28	29,9	26,3	29,2	28,2	29,7	26,4	28,7	29	28	25,3
	U	median	36,8	33	32,3	34,4	33,7	32,8	34,35	34	33,2	32,65	33,8
Hk		max	46,9	43,8	39,4	37,9	42,5	39,5	40,4	42	41,8	43,6	42,6
/ % /		min	31,60	29,70	29,60		27,80		31,00	27,00	27,20	27,20	25,90
	P	median	36,50	35,40	34,65		33,60		32,75	34,25	34,00	34,15	34,60
		max	43,20	43,30	41,60		38,40		36,40	37,40	37,40	37,00	37,60

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		min	10,1	10,5	9,1	11,2	10,1	10,2	9,7	10,5	10,3	10,4	9
	U	median	13,7	12	11,7	11,8	12	12,2	11,6	12,1	11,85	12	12,4
Hb		max	16,9	15,4	13,5	13,7	16,5	15,7	14,9	15,2	15,3	15,4	15,7
/ g / 100 ml /		min	10,9	10,5	10,5		10,2		10,1	9,8	9,8	9,7	9,4
	P	median	12,8	12,35	12,0		12,1		11,9	12,25	12,3	12,3	12,55
		max	15,3	15,2	14,5		13,3		12,8	13,3	13,0	13,0	13,0
		min	2,9	3,4	3,1	3,2	3,5	3,2	2,7	3,4	3,5	3,5	2,7
	U	median	4	3,9	3,9	4,2	3,8	4,1	3,8	3,8	4	4	3,7
K^+		max	5,3	5,6	5,4	4,6	5,7	4,5	4,5	4,5	5,2	5,7	4,5
/ mval/l /		min	3,2	3,1	3,4		3,0		3,1	3,1	3,2	3,2	3,4
	P	median	4,0	3,8	3,7		3,7		3,7	3,8	3,7	3,7	3,9
		max	4,8	5,2	5,5		4,7		5,5	4,6	4,5	4,5	4,5
		min	123	123	129	130	132	133	103	133	133	133	133
	U	median	137	133	135	134	137	137	136	137	137	138	137
Na^+		max	142	141	143	137	141	138	138	139	139	139	141
/ mval/l /		min	131	126	129		131		132	132	132	132	133
	P	median	138	134	136		138		138	140	140	140	138
		max	142	138	140		140		141	142	142	143	143

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		min	94	96	96	96	97	98	81	95	96	90	97
	U	median	104	103	104	103	104	104	101	105	105	106	105
Cl^-		max	111	109	109	106	109	107	109	110	109	109	110
/ mval/l /		min	93	93	96		99		101	101	101	101	102
	P	median	104	104	104		105		106	105	105	106	106
		max	109	108	108		110		108	108	109	109	110
		min	4,2	3,3	3,3	5,1	4,0	5,4	3,9	3,9	3,8	3,8	3,6
	U	median	8,6	9	8	10,9	10,6	13,8	14,8	9,1	11,6	11,1	11,8
Leukozyten		max	17,7	16,6	16,0	15,8	15,2	17,6	19,8	19,6	19,1	19,7	19,1
/ 1 x 10^3		min	3,7	3,8	3,6		3,7		5,0	5,5	5,5	5,6	5,6
	P	median	7,7	8,0	6,7		7,8		7,3	7,1	6,9	7,2	7,9
		max	14,3	15,6	14,0		13,9		12,9	13,4	14,8	12,6	12,8
		min	3,18	3,46	3,16	3,44	3,41	3,55	3,00	3,31	3,39	3,28	2,97
	U	median	4,36	4,04	3,88	3,89	3,82	4,02	3,80	3,81	3,85	3,85	4,06
Erythrozyten		max	5,23	5,06	4,75	4,67	4,74	4,80	5,00	5,10	5,10	5,14	5,24
/ 1 x 10^6 /		min	3,6	3,44	3,43		3,47		3,38	3,33	3,40	3,37	3,23
	P	median	4,4	4,13	4,02		3,92		3,83	3,98	3,97	3,98	4,02
		max	5,0	5,02	4,83		4,46		4,46	4,51	4,47	4,5	4,53

IV. Diskussion

Die Methode der kontrollierten Hypotension zur Schaffung besserer Operationsbedingungen wurde bereits 1917 von Cushing vorgeschlagen und ist bei fachgerechter Durchführung in der Lage, den intraoperativen Blutverlust und daher auch den Bedarf an Blutkonserven mit dem damit verbundenen Transfusionsrisiko (Hepatitis, AIDS), die Operationszeit und die Todesrate bei chirurgischen Eingriffen zu senken. Die Indikation für die kontrollierte Hypotension wurde allerdings in den zurückliegenden Jahren immer mehr eingeschränkt und wird heute vor allem bei neurochirurgischen Patienten gestellt (Gordon, 1985), bei denen die Senkung der Gefäßwandspannung vor dem Clipping eines Aneurysmas oder die regionale Reduktion der Perfusion in Gehirntumoren, deren abnormales Gefäßbett druckabhängig - also nicht mehr autoreguliert - reagiert, unabdingbar ist. Die kontrollierte Hypotension hat sich daher speziell bei diesem Patientenkollektiv zu einem unverzichtbaren Bestandteil eines modernen anästhesiologischen Managements entwickelt. Die dabei heute bei der kontrollierten Hypotension verwendeten blutdrucksenkenden Pharmaka sind ihrem Wirkprinzip nach in zwei Großgruppen einteilbar:

1) direkt oder indirekt arteriell oder venös vasodilatierend wirkende Substanzen.
2) ganglienblockierende Substanzen.

Die Anforderungen an ein drucksenkendes Pharmakon sind ebenfalls schon seit längerer Zeit definiert und dank der medizinisch-pharmakologischen Forschung in den letzten Jahren stetig verbessert worden. Solche Forderungen sind z. B.:

- rascher Wirkeintritt
- leichte Kontrollierbarkeit
- kurze Halbwertzeit
- keine Toxizität bzw. toxische Metabolite
- keine Beeinflußung der zerebralen Autoregulation
- kein Anstieg des intracraniellen Blutvolumens
- rasche Wiederherstellung des ursprünglichen, präoperativen Zustandes.

Dafür finden heute vor allem folgende Substanzen Verwendung:
- Natriumnitroprussid (SNP)
- Nitroglycerin (TNG)
- Trimethaphan (TMP)
- Halothan/Isofluran
- Adenosintriphosphat (ATP)

Bekanntermaßen wird keiner der angeführten Stoffe allen gestellten Forderungen in vollem Umfang gerecht. Das größte Problem bei der Anwendung der gebräuchlichen Pharmaka stellt nach wie vor die durch sie in unterschiedlichem Maße erzielte, zum Teil große Differenz in der Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Hirngewebes - also die Grenzen der Hirnautoregulation - bei vergleichbaren arteriellen Systemdrukken dar (Michenfelder u. Theye, 1977; Morris et al., 1985 a). Weitere, immer noch aktuelle Probleme zeigen sich für den Kliniker in der Toxizität und - speziell bei SNP - in der posthypotensiven Hypertension (Reboundphänomen), deren wesentliche Ursache in einer sympathischen Gegenregulation und der damit verbundenen Steigerung der Plasma-Reninaktivität (PRA) gesehen wird.

Gerade das letztgenannte Problem war in der jüngsten Vergangenheit der Gegenstand verstärkter Forschungsanstrengungen, die zu teilweise beachtenswerten Ergebnissen führten (Vergl. Prophylaxe- und Therapiemöglichkeiten des Blutdruckrebounds S. 74).

Man kann also guten Gewissens behaupten, daß viele der genannten Probleme (Rebound, Hirnperfusion, Toxizität) heute lösbar erscheinen und die kontrollierte Hypotension im Vergleich zu ihren Anfängen vor rund 40 Jahren - wo aus heutiger Sicht teilweise gefährliche und als obsolet zu betrachtende Methoden zur Anwendung kamen - einen wesentlich höheren Sicherheitsstandart erreicht hat. Speziell mit der fachgerechten SNP-Anwendung steht heute eine Möglichkeit zur Verfügung, die die weitestgehende Ausnutzung der Hirnautoregulationsgrenzen gestattet, ohne dabei die Perfusionsrate (CBF) auf kritische, einer zerebralen Ischämie gleichkommende Werte zu senken (Morris et al., 1985 a). Außerdem

ist für die nähere Zukunft zu erwarten, daß Überwachungssysteme entwickelt werden können, die es gestatten, für jeden Patienten individuell das exakte Limit des Drucklevels zu bestimmen, unter dem irreversible ischämische Veränderungen eintreten können (Gordon, 1985). Es muß allerdings betont werden, daß "die kontrollierte Hypotension noch einen zusätzlichen Risikofaktor zu den bereits der Anästhesie und der Operation inhärenten Risiken darstellt, der besonders bei solchen Patienten akzentuiert ist, bei denen vitale Organsysteme bereits präoperativ gestört sind" (Gordon, 1985).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen in Übereinstimmung mit der Literatur, daß es mit SNP möglich ist, eine stabile Hypotensionsphase zu erzielen. In unserem Modell war die Hypotensionstiefe in beiden Gruppen annähernd gleich ausgeprägt. Der diastolische Blutdruck war - wahrscheinlich infolge des α-blockierenden Effektes von Urapidil - in Gruppe II am Ende der hypotensiven Phase und nach Absetzen von SNP signifikant niedriger als in der Propranololgruppe.

Eine nach SNP-induzierter Hypotension auftretende Hypertension (= Reboundhypertension vergl. S. 67) konnte sowohl mittels Propranolol - als auch mittels Urapidil (vor)behandlung erfolgreich verhindert werden, obwohl beide Substanzen über unterschiedliche pharmakologische Angriffspunkte verfügen.

Eine Erklärung für die aufgetretene Versagerquote von 33 % in der Propranololgruppe und 36 % in der Urapidilgruppe ist mit den von uns gewonnenen Daten nicht möglich.

Bereits in früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, daß ß-Blocker wie z. B. Propranolol eine Verminderung bzw. Blockierung der Katecholaminskretion bewirken (vergl. S. 75). Khambatta et al. (1981 b) bewiesen in ihrer Arbeit einen 2,8-fachen Abfall der Adrenalinserumspiegel von 454 ng/l (ohne Propranololvorbehandlung) auf 160 ng/l (mit Propranololvorbehandlung) und einen 1,7-fachen Abfall der Noradrenalin-Serumspiegel von 730 ng/l auf 419 ng/l, wobei alle Angaben

aus der eigentlichen Hypotensionsphase unter SNP stammen. Die Werte von Khambatta u. Stone (1981), die ebenfalls vor der SNP-Hypotension Propranolol verabreicht hatten, liegen für Adrenalin bei 151 ng/l und für Noradrenalin bei 598 ng/l (ebenfalls während der stabilen Hypotensionsphase).

Die Serumwerte unserer Studie sind in der stabilen Hypotensionsphase wie folgt gemessen worden:

Propranololgruppe: Adrenalin 55 ng/l, Noradrenalin 241 ng/l
Urapidilgruppe : Adrenalin 54 ng/l, Noradrenalin 216 ng/l

Es konnte also in unserer Propranololgruppe gegenüber den bereits erniedrigten Werten von Khambatta u. Stone (1981) und Khambatta et al. (1981 b) eine weitere Senkung um den Faktor 2,7 bzw. 2,9 für Adrenalin und um den Faktor 1,73 bzw. 2,48 für Noradrenalin erzielt werden.

In der Urapidilgruppe waren die Katecholaminserumkonzentrationen sogar noch etwas niedriger, was beweist, daß Urapidil mit gleichem Erfolg wie Propranolol zur Dämpfung der Ketecholaminantwort eingesetzt werden kann.

Wie wir aus Ergebnissen bei Wirbelsäuleneingriffen in SNP-kontrollierter Hypotension wissen, bei denen ebenfalls Propranolol und Urapidil zur Reboundprophylaxe verwendet wurden, liegen die Katecholaminwerte dort noch etwas höher, was auf die routinemäßige Unterspritzung der Kopfhaut mit Lokalanästhetika vor dem Hautschnitt bei intrakraniellen Eingriffen zurückzuführen sein dürfte.

Es ist bekannt, daß eine SNP-induzierte Hypotension zu einem starken Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) führt. Khambatta et al. (1979 a) konnten eine Aktivitätszunahme von 3 ng/ml/h (bei wachen Patienten) auf 14,8 ng/ml/h (nach 30-minütiger SNP-Hypotension) verifizieren. Durch eine Vorbehandlung mit ß-Blockern ist es möglich, diesen PRA-Anstieg - der als einer der wichtigsten Faktoren für das Zustandekommen einer posthypotensiven Hypertension angesehen wird - abzuschwächen und damit eine Reboundhypertension zu verhindern. Die PRA-Werte (ng/ml/h), die nach Propranololvorbehandlung während SNP-induzierter Hypotension gemessen

wurden, sind in der Literatur wie folgt angegeben:

	wacher Patient	nach 30-minütiger Hypotensionsdauer
Khambatta et al. (1979 b)	2,96 ng/ml/h	8,56 ng/ml/h
Khambatta u. Stone (1981)	2,96 ng/ml/h	8,82 ng/ml/h
Khambatta et al. (1981 a)	3 ng/ml/h	8,6 ng/ml/h

Auch durch intraoperative i.v.-Gabe von ß-Blockern - also bei schon bestehender, stabiler Hypotensionsphase - kann die in diesem Fall bereits erhöhte PRA wieder gesenkt werden; so konnten Marshall et al. (1980) die nach 40-minütiger SNP-Hypotension auf 6,5 ng/ml/h gestiegene PRA durch intraoperative Propranololgabe (0,03 mg/kg i.v.) auf 4 ng/ml/h (gemessen 40 min. nach Propranololgabe) senken. Ähnlich günstige Angaben werden von Marshall et al. (1981) berichtet, die dieselbe Methode verwendeten (Senkung der PRA von 6,5 ng/ml/h auf 4,07 ng/ml/h).
Die in unserer Studie in der Propranololgruppe gemessenen PRA-Werte liegen trotz signifikanter Anstiege im Vergleich zum Ausgangswert, mit 2 ng/ml/h - gemessen ebenfalls in der stabilen Hypotensionsphase - demnach noch weit unter den zitierten Autorenangaben.
In der Urapidilgruppe wurde mit einem signifikanten Anstieg der PRA auf 4,82 ng/ml/h zwar ein quantitativ, aber doch nicht signifikant höherer Wert als in der Propranololgruppe gemessen, was allerdings nicht erwartet worden war.
Die angeführten Ergebnisse laßen darauf schließen, daß die, den zentralen Sympatikotonus blockierenden Eigenschaften von Urapidil - zumindest im Rahmen einer Anwendung bei SNP-induzierter Hypotension - nicht so stark ausgeprägt sind, wie dies von anderen Autoren bei alleiniger Urapidilanwendung beobachtet wurde (vergl. S. 83).
Die freien Fettsäuren (FFS) steigen normalerweise während einer Narkose infolge des Operationstreßes an. Fahmy u. Battit (1979) konnten unter SNP-Hypotension sogar einen sinifikanten Anstieg beobachten. Von Urapidil ist bekannt,

daß es bei Anwendung an normo- und hypertensiven Patienten zu keiner Veränderung des Lipidstoffwechsels führt (Mertz u. Engelstätter, 1982). Aus der beobachteten Tatsache, daß die FFS-Spiegel in unserer Studie nicht anstiegen, ja sogar in beiden Gruppen abfielen, läßt sich demnach nur ableiten, daß der Operationsstreß gering war.
Die Herzfrequenz war bei Punkt 2 zwischen unseren beiden Patientengruppen signifikant verschieden und auch im weiteren Verlauf der Operation in der Urapidilgruppe quantitativ niedriger. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß Patienten mit Bradykardie nicht zur Propranololgruppe zugelassen wurden. Während der Hypotension war dann in beiden Gruppen eine Herzfrequenzsteigerung zu beobachten, die jedoch klinisch und hämodynamisch als nicht relevant zu betrachten ist. Somit scheint die reflektorische, durch eine SNP-Hypotension ausgelöste Tachykardie, sowohl mit Propranolol als auch mit Urapidil insoweit erfolgreich verhindert werden zu können, daß sie keine klinische Bedeutung erlangt.
Die signifikanten Anstiege der Blutzuckerwerte, die in der Urapidilgruppe quantitativ sogar noch ausgeprägter sind, deuten auf eine Einflußnahme von Urapidil auf den Zuckerstoffwechsel hin. Allerdings ist in der gesamten uns zur Verfügung stehenden Literatur kein derartiger Hinweis enthalten. Auf Anfrage war es der Herstellerfirma von Ebrantil^{R} (Byk Gulden) ebenfalls nicht möglich, entsprechende Literaturstellen zu beschaffen. Man darf also annehmen, daß dieser Hyperglykämie-induzierende Effekt des Urapidil noch nicht beobachtet wurde. Lediglich von SNP ist bekannt, daß es in der Lage ist, eine Hyperglykämie hervorzurufen (Fahmy u. Battit, 1979). Die Erhöhung der Blutzuckerwerte müßte dann allerdings - wäre SNP die alleinige Ursache - in beiden Gruppen quantitativ gleich ausfallen. Aufgrund dieser nicht erklärbaren Beobachtung ist eine gewisse Vorsicht bei der Anwendung von Urapidil in Verbindung mit der kontrollierten Hypotension angebracht und eine genaue Beobachtung der Blutzucker-Serumspiegel vor allem bei Risikopa-

tienten wie z. B. Diabetikern anzuraten.
Die ebenfalls schon früher beschriebene SNP-Dosisreduktion infolge ß-Blockervorbehandlung (Autor- und Dosisangaben vergl. S. 58), war auch in der vorliegenden Studie zu beobachten und lag in der Propranololgruppe mit 0,7843 µg/kg/min (SNP-Dosis-Medianwert) noch weit unter den zitierten Autorenangaben.
In der Urapidilgruppe konnte die SNP-Dosis sogar auf 0,4725 µg/kg/min (Medianwert) gesenkt werden.
Nach den vorliegenden Ergebnissen dieser Studie, scheint Urapidil vor allem peripher zu wirken - wahrscheinlich über eine Blockade adrenerger α-Rezeptoren (vergl. Pozenel, 1982). Dieser vasodilatatorische Effekt ist im Besonderen ablesbar an:

1) einem stärkeren Abfall des diastolischen Blutdruckes bei den mit Urapidil vorbehandelten Patienten (Abb. 3)
2) einem stärkeren Absinken der Körpertemperatur (Abb. 8)
3) einer nicht so ausgeprägten Negativierung des Baseexcess (BE) unter Urapidil (Abb. 7), was auf eine wesentliche Verbesserung der peripheren hämodynamischen Situation hinweist.

Kritisch anzumerken wäre noch, daß nicht streng randomisiert vorgegangen werden konnte, da die Patienten, bei denen ß-Blockade kontraindiziert war, der Urapidilgruppe zugeordnet wurden. Das erklärt auch den Altersunterschied zwischen den Gruppen und die initial verschiedene Herzfrequenz. Aus klinischen Erwägungen finden wir das aber vertretbar.
Abschließend kann also festgestellt werden, daß Urapidil eine sehr gute Alternative zu Propranolol bei der Verhinderung der posthypotensiven Hypertension darstellt. Diese These wird noch untermauert durch das Fehlen von entscheidenden Urapidilnebenwirkungen und der dementsprechend großen therapeutischen Breite (Schoetensack et al., 1977 a), den stabilen postoperativen systemischen Blutdruck, das Ausbleiben einer klinisch störenden Reflextachykardie bei verbesserter hämodynamischer Situation, ablesbar an der nur kurzfristig und während und nach der eigentlichen Hypotension nur andeu-

tungsweise ausgebildeten Negativierung des Baseexcess bei fehlender Azidose.
Entscheidend ist jedoch vor allem eine weitere, wesentliche Reduktion des SNP-Dosisbedarfs und damit eine Verminderung der SNP-Nebenwirkungen (vergl. S. 60).
Im Gesamten trägt Urapidil dazu bei, die SNP-induzierte kontrollierte Hypotension - insbesondere bei intrakraniellen Eingriffen - noch sicherer und risikoärmer zu gestalten, als dies bisher mit anderen prophylaktischen Methoden möglich war.

V. Zusammenfassung

Im Rahmen einer klinischen Untersuchung sollte die Frage geklärt werden, ob 1) der posthypotensive Blutdruckanstieg (Reboundhypertension), der nach Beendigung einer durch Natrium-Nitroprussid (SNP)-induzierten, kontrollierten Hypotension häufig eintritt, wirkungsvoller mit Propranolol - oder mit Urapidil(vor)behandlung verhindert werden kann und ob 2) Urapidil effektiver als Propranolol die für eine Hypotension benötigte SNP-Dosis reduzieren und damit die SNP-Nebenwirkungen vermindern kann. Dazu wurde bei 26 Patienten, die sich einer neurochirurgischen Operation unterziehen mußten, eine SNP-Hypotension durchgeführt. Es wurde versucht, durch additive i.v.-Gaben von Propranolol (Gruppe I n = 12) und Urapidil (Gruppe II n = 14) die Reboundhypertension zu verhindern. In beiden Gruppen kam eine modifizierte Neuroleptanalgesie zur Anwendung.
Der mittlere arterielle Blutdruck (MABP) wurde in Gruppe I um 26 % von 95 auf 70 mmHg (Median) und in Gruppe II um 31 % von 93 auf 64 mmHg (Median) gesenkt. Neben dem MABP, dem ZVD und der endexspiratorischen CO_2-Konzentration (URAS) wurden folgende Parameter bestimmt:

1) Katecholamine
2) Plasma-Renin-Aktivität (PRA)
3) Freie Fettsäuren (FFS)
4) Blutgase/Säurebasenstatus
5) Hämatokrit
6) Hämoglobin
7) Blutzucker
8) Elektrolyte
9) Erythrozyten/Leukozyten

Die Ergebnisse zeigen, daß es sowohl mit Propranolol, als auch mit Urapidil möglich ist, eine Reboundhypertension erfolgreich zu bekämpfen. Dies ist ablesbar an einer in beiden Gruppen im Vergleich zur Literatur gesenkten Katecholaminfreisetzung, die in Gruppe II quantitativ sogar noch ausgeprägter war und an einer weit geringeren PRA-Anstiegs-

rate, als dies in der Literatur angegeben ist. Absolut gesehen war jedoch in beiden Gruppen eine signifikante PRA-Erhöhung zu verzeichnen, was zumindest für die Urapidilgruppe nicht erwartet worden war.
Die in Gruppe II quantitativ etwas ausgeprägteren Anstiege der Blutzuckerserumkonzentrationen weisen auf mögliche Interaktionen von Urapidil mit dem Zuckerstoffwechsel hin.
Die reflektorische, durch eine SNP-Hypotension auslösbare Tachykardie bewegte sich in beiden Gruppen im klinisch vertretbaren Rahmen.
Der SNP-Dosisbedarf betrug 0,7843 µg/kg/min (Gruppe I) und 0,4725 µg/kg/min (Gruppe II) und lag damit weit unter den in der Literatur angegebenen Dosierungen.
In ihrem Wirkungsmechanismus zeigen beide Substanzen verschiedene Angriffspunkte. Im Gegensatz zum reinen ß-Rezeptorenblocker Propranolol, scheint Urapidil nach den vorliegenden Ergebnissen vor allem peripher zu wirken. Dieser vasodilatatorische Effekt, der wahrscheinlich über eine Blockade adrenerger α-Rezeptoren zustandekommt, ist an folgenden Parametern abzulesen:

1) einem stärkeren Abfall des diastolischen Blutdruckes bei Patienten der Gruppe II
2) einem stärkeren Absinken der Körpertemperatur bei Gruppe II-Patienten
3) einer weniger stark ausgeprägten Negativierung des Baseexcess (BE).

Wir ziehen aus unseren Untersuchungen den Schluß, daß durch kombinierte Urapidil/SNP-Anwendung eine im Vergleich zur Propranolol/SNP-Anwendung wesentliche Reduktion des SNP-Dosisbedarfs, sowie eine ebenso wirksame Verhinderung der Reboundhypertension möglich ist. Im Gegensatz zu Propranolol/SNP führt die Kombination von Urapidil/SNP auch zu einer Verbesserung der peripheren, hämodynamischen Situation. Dies läßt sich als positiver Beitrag hinsichtlich einer Steigerung der Narkosesicherheit im Rahmen der kontrollierten Hypotension interpretieren.

VI. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ADH	antidiuretisches Hormon
$AVDO_2$	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
BE	Base Excess
BGA	Blut-Gas-Analyse
BZ	Blutzucker
CBF	zerebraler Blutfluß
CPP	zerebraler Perfusionsdruck
CVR	zerebraler Gefäßwiderstand
EEG	Elektroenzephalogramm
FFS	freie Fettsäuren im Serum
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HR	Herzschlagrate (Herzfrequenz)
HZV	Herzzeitvolumen
ICP	intracranieller Druck
LBF	Leberblutfluß
MABP	mittlerer, arterieller Blutdruck
MAC	minimale, alveoläre Konzentration
PAH	Paraaminohippursäure
PAP	Pulmonalarteriendruck
PEEP	positiver, endexspiratorischer Druck
PRA	Plasma-Renin-Aktivität
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
RBF	renaler Blutfluß
RR	Blutdruck (systolisch, diastolisch)
SNP	Natrium Nitroprussid
SVR	systemischer, peripherer Gefäßwiderstand
TPR	totaler, peripherer Gefäßwiderstand
ZVD	zentralvenöser Druck

VII. Literaturverzeichnis

Adams R. W., Gronert G. A., Sundt T. M., Michenfelder J. D.:
Halothane, hypocapnia and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgery.
Anesthesiology 37, 510 - 517 (1972)

Adams A. P., Clarke T. N. S., Edmonds-Seal J., Foex P., Prys-Roberts C., Roberts J. G.:
The effects of sodium nitroprusside on myocardial contractility and haemodynamics.
Br. J. Anaesth. 46, 807 - 817 (1974)

Adams A P.:
Techniques of vascular controll for deliberate hypotension during anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 47, 777 - 792 (1975)

Agabiti-Rosei E., Trust P. M., Brown J. J., Lever A. F., Robertson J. I. S.:
Intravenous labetalol in severe hypertension.
Lancet 2, 1093 - 1094 (1975)

Ahlering T., Henderson J., Skinner D.:
Controlled hypotensive anesthesia to reduce blood loss in radical cystectomy for bladder cancer.
J. Urol. 129, 953 - 954 (1983)

Allen F., Gerson J., Davey F.:
Platelet inhibition by nitroprusside and nitgroglycerin.
Anesthesiology 51, Suppl. S 75 (1979)

Amaranath L., Kellermeyer W F.:
Tachyphylaxis to sodium nitroprusside.
Anesthesiology 44, 345 - 348 (1976)

Andreen M., Irestedt L., Lagerkranser M., Sollevi A.:
Adenosine-induced hypotension in the dog. Effects on central and splanchnic circulation.
Anesthesiology 59, Suppl. A 11 (1983)

Arnold W. P., Marshall W. K., Bedford R. F., Murad F.:
Is nitroprusside hypotension mediated by cyclic GMP?
Anesthesiology 55, Suppl. A 185 (1981)

Askrog V. F., Pender J. W., Eckenhoff J. E.:
Changes in physiological deadspeace during deliberate hypotension.
Anesthesiology 25, 744 - 751 (1964)

Astrup J., Symon L., Branston N. M., Lassen N. A.:
Cortical evoked potential and extracellular K^+ and H^+ at critical levels of brain ischemia.
Stroke 8, 51 - 57 (1977)

Aulehla S.:
Porträt eines Pharmakons: Urapidil
Selecta 38, 3 - 10 (1982)

Aveling W., Verner I. R.:
Profound hypotension with intravenous nitroglycerin.
In: Robinson B. F., Kaplan J. A. (Hrsg.)
The international symposium of the clinical use of tridil, intravenous nitroglycerin.
The Medicine Publishing Foundation Symposium Series, Oxford, S. 35 (1981)

Baedecker W., Schnelle K., Wirtzfeld A., Sack D.:
Die Behandlung des akuten Myokardinfarktes mit Nitroprussid-Natrium.
Dtsch. Med. Wochenschr. 102, 1751 - 1754 (1977)

Bailey D. R., Miller E. D., Kaplan J. A., Rogers P. W.:
The renin-angiotensin-aldosteron system during cardiac surgery with morphine-nitrous oxide anesthesia.
Anesthesiology 42, 538 - 544 (1975)

Barankay A., Göb E., Richter J. A.:
Treatment of hypertension in coronary bypass surgery. Clinical experience with urapidil.
Arzneimittelforsch. 31, 849 - 852 (1981)

Bastron R. D., Koloyanides G. J.:
Effect of sodium nitroprusside on function in the isolated intact dog kidney.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 181, 244 - 249 (1972)

Bayer H., Auer L., Ekhart P.:
Kontrollierte Blutdrucksenkung mit Natrium-Nitroprussid bei neurochirurgischen Patienten.
Prakt. Anästh. 13, 507 - 512 (1978)

Beare R. L. B.:
Indications for hypotensive anaesthesia. In: Enderby G. E. H. (Hrsg.). Hypotensive Anaesthesia.
Churchill Livingstone. Edinburgh-London-Melbourne-New York, S. 99 - 108 (1985)

Bedford R. F., Berry F. A., Longnecker D. E.:
Impact of propranolol on hemodynamic responses and blood cyanide levels during nitroprusside infusion: A prospective study in anesthetized man.
Anesth. Analg. 58, 466 - 469 (1979) a

Bedford R. F., Berry F. A., Longnecker D. E.:
Propranolol reduces nitroprusside dose and cyanide levels.
Anesthesiology 51, Suppl S 131 (1979) b

Bedford R. F., Marshall W. K., Arnold W. P., Longnecker D. E.:
Venus admixture during nitroprusside: improvement with propranolol.
Anesthesiology 53, Suppl S 415 (1980)

Beer R., Beer D.:
Beeinflussung der myokardialen Kontraktilität durch Narkotika. Münch. med. Ws. 115, 281 - 289 (1973)

Behnia R., Raymon F.:
Metabolism of sodium nitroprusside in dogs awake and anesthetized with halothane.
Anesthesiology 48, 260 - 262 (1978)

Behnia R., Osborn R. C., Linde H. W., Brunner E. A.:
Renal function and hemodynamics during induced hypotension in dogs.
Anesthesiology 51, Suppl. S 81 (1979)

Beierholm E. A., Sørensen M. B., Scrocynski Z., Spotoft H., Gøthgen I., Thorshauge C.:
Haemodynamic changes during sodium nitroprusside induced hypotension and halothane/nitrous oxide anaesthesia.
Acta Anaesthesiol. Scand. 27, 99 - 103 (1983)

Benumof J. L., Bookstein J. J., Saidman L. J.:
Diminished hepatic arterial flow during halothane administration.
Anesthesiology 45, 545 - 551 (1976)

Benumof J. L., Miller J. R., Trousdale F. R.:
Combined effects of sodiumnitroprusside and propranolol on hypoxic pulmonary vasoconstriction.
Anesthesiology 55 Suppl. A 378 (1981)

Berger P. E., Culham J. A., Fitz C. R.:
Slowing of hepatic blood flow by halothane:
Angiographic manifestations.
Radiology 118, 303 - 306 (1976)

Bergmans S., Hoffmann W. E., Jozefiar A.:
Regional hemodynamic changes of sodium nitropusside vs nitroglycerin.
Anesthesiology 53, Suppl. S 79 (1980)

Bernstein L., Griesinger G. C., Lichtlen P. R.:
The effect of nitroglycerin on the systemic and coronary circulation in man and dogs.
Circulation 33, 107 - 116 (1966)

Betz E.:
Cerebral blood flow: its measurement and regulation.
Physiol. Rev. 52, 595 - 630 (1972)

Birch A. A., Boyce W. H.:
Renal blood flow autoregulation during anesthesia.
Anesthesiology 51, Suppl. S 123 (1979)

Bisland W. L.:
Controlled hypotension by arteriotomy in intracranial surgery.
Anaesthesia 6, 20 - 25 (1951)

Bloor B . C., Fukunaga A. F., Flacke W., Ma C.,
Ritter J., Shigezawa G., Olevine S., Van Etten A.:
Coronary sinus blood flow during hypotension induced by sodium nitroprusside or adenosine triphosphate infusion. Anesthesiology 57, Suppl. A 51 (1982)

Bodmann R. J.:
Gefahren bei der hypotensiven Anaesthesie.
Anaesthesist 11, 73 - 75 (1962)

Boysen G., Engel H. C., Pistolese G., Fiorani P., Agnoli A., Lassen N. A.:
On the critical lower level of cerebral blood flow in man with particular reference to carotoid surgery.
Circulation 49, 1023 - 1025 (1974)

Braun U., Jansen G., Rahlf G., Turner E.:
Limitations of induced hypotension.
In: Heuser D., McDowall D. G., Hempel V. (Hrsg.)
Controlled hypotension in neuroanaesthesia.
Plenum Press, New York, London, S. 203 - 209 (1985)

Braverman B., Ivankovich A. B., Lavine L. M., Klowden A.:
Failure of cynide to antagonize sodium nitroprusside in vivo in dogs.
Anesth. Analg. 59, 672 - 677 (1980)

Brown A. C. D., Tait A. R., Knight P. R.:
Survival with hemorrhage during deliberate hypotension.
Anesthesiology 55, Suppl. A 16 (1981)

Brunner H. R., Gavras H., Laragh J. H.:
Angiotensin II blockade in man by sar^{1}-ala^{8}-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure.
Lancet 2, 1045 - 1048 (1973)

Bühler F. R., Laragh J. H., Baer L., Vaughan E. D.:
Propranolol inhibition of renin secretion: a specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases.
N. Engl. J. Med. 287, 1209 - 1214 (1972)

Burn J. H., Epstein H. G., Feigan G. A., Paton W. D. M.:
Some pharmacological actions of fluothane.
Br. Med. J. 2, 479 - 483 (1957)

Carliner N. H., Denune D. P., Finch C. S., Goldberg L. I.:
Sodium nitroprusside treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia.
JAMA 227, 308 - 309 (1974)

Casthely P. A., Lear S., Cottrell J. E., Lear E.:
Intrapulmonary shunting during induced hypotension.
Anesth. Analg. 61, 231 - 235 (1982)

Casthely P. A., Villanueva R., Schneider A.:
Shunting during hypotension with nifedipine.
Anesthesiology 59, Suppl. A 510 (1983)

Chatterjee K., Parmley W. W., Ganz W., Forrester J., Walinsky P., Crexells C., Swan H. J. C.:
Hemodynamic and metablic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction.
Circulation 48, 1183 - 1193 (1973)

Chen R. Y. Z., Matteo R. S., Chien S.:
Baroreflex sensitivity and induced hypotension.
Anesthesiology 51, Supppl. S 76 (1979)

Chiariello M., Gold H. K., Leinbach R. C., Davis M. A., Maroko P. R.:
Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction.
Circulation 54, 766 - 773 (1976)

Cole P.:
The safe use of sodium nitroprusside.
Anaesthesia 33, 473 - 477 (1978)

Colley P. S., Cheney F. W.:
Sodium nitroprusside increases Q_s/Q_t in dogs with regional atelectasis.
Anesthesiology 47, 338 - 341 (1977)

Colley P. S., Cheney F. W., Hlastala M. P.:
Ventilation-perfusion and gas exchange effects of sodium nitroprusside in dogs with normal and edematous lung.
Anesthesiology 50, 489 - 495 (1979)

Colley P. S., Sivarajan M.:
Regional blood flows during controlled hypotension.
Anesthesiology 53, Suppl. S 88 (1980)

Come P. C., Flaherty J. T., Baird M. G., Rouleau J. R., Weisfeldt M. L., Greene H. L., Becker L., Pitt B.:
Reversal by phenylephrine of the beneficial effects of intravenous nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 293, 1003 - 1007 (1975)

Cope D. H. P., Crawford M. C.:
Labetalol in controlled hypotension. Administration of labetalol when adequate hypotension is difficult to achieve.
Br. J. Anaesth. 51, 359 - 365 (1979)

Corkill G., Hodgson M. J. H.:
Hypotension with sodium nitroprusside in the surgery of cerebral aneurysms.
Anaesthesia 28, 191 - 194 (1973)

Cottrell J. E.:
Intracranial pressure changes induced by sodium nitroprusside in patients with intracranial mass lesions.
J. Neurosurg. 48, 329 - 331 (1978)

Cottrell J. E., Patel K., Casthely P., Klein A., Turndorf H.:
Nitroprusside tachyphylaxis without acidosis.
Anesthesiology 49, 141 - 142 (1978) a

Cottrell J. E., Casthely P., Brodie J. D., Patel K., Klein A., Turndorf H.:
Prevention of nitroprusside-induced cynaide toxicity with hydroxycobalamin.
N. Engl. J. Med. 298, 809 - 811 (1978) b

Cottrell J. E., Gupta B., Turndorf H.:
Induced hypotension.
In: Cottrell J. E., Turndorf H. (Hrsg.)
Anesthesia and Neurosurgery.
The C.V. Mosby Company St. Louis, Toronto, London,
S. 387 - 400 (1980)

Cromme F.:
Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Nitroprussid-Natrium. Dissertation, Kiel 1891

Cucchiara R. F., Tinker J. H., Steen P. A.:
Anesthesia and the CNS: pharmacologic, toxic and protective effects.
In: Owens W. D. (Hrsg.) International Anesthesiology Clinics, Little, Brown, Boston 18, no 3, S. 123 - 138 (1980)

Cushing H.:
Tumors of the nervus acusticus and the syndrome of the cerebellopontine angle.
W. B. Saunders CO, Philadelphia 1917

Daggett P., Verner I., Carruthers M.:
Intraoperative management of phaeochromocytoma with sodium nitroprusside.
Br. Med. J. 2, 311 - 313 (1978)

Dandona P., James I. M., Newbury P. A., Woollard M. L., Beckett A. G.:
Cerebral blood flow in diabetes mellitus: evidence of abnormal cerebrovascular reactivity.
Br. Med. J. 2, 325 - 326 (1978)

Dandona P., James I. M., Woollard M. L., Newbury P., Beckett A. G.:
Instability of cerebral blood flow in insulin-dependent diabetics.
Lancet 2, 1203 - 1205 (1979)

Davidson A. H. M.:
Pentamethonium iodide in anaesthesia.
Lancet 1, 252 - 253 (1950)

Davies D. W., Kadar D., Steward D. J., Munro J. R.:
A sudden death associated with the use of sodium nitroprusside for induction of hypotension during anesthesia.
Can. Anaesth. Soc. J. 22, 547 - 552 (1975)

Davis N. J., Jennings J. J., Harris W. H.:
Induced hypotensive anesthesia for total hip replacement.
Clin. Orthop. 101, 93 - 98 (1974)

Davis J. O., Freeman H.:
Mechanisms regulating renin release.
Physiol. Rev. 56, 1 - 56 (1976)

Davison M. H. A.:
Discussion of the use of hypotensive drugs in surgery.
Proc. R. Soc. Med. 44, 832 - 838 (1951)

De Bros F. M., Zervas N. T.:
Propanolol decreases vasodilatator-induced intracranial hypertension.
Anesthesiology 53, Suppl. S 3 (1980)

Dedrick D. F., Mans A. M., Campbell P. A., Hawkins R. A., Biebuyck J. F.:
Does ATP-induced hypotension cause potentially serious metabolic complications?
Anesthesiology 57, Suppl. A 66 (1982)

Delaney T., Miller E. D.:
Blood flow alteration induced by saralasin or sodium nitroprusside.
Anesthesiology 51, Suppl. S 73 (1979)

Delaney T. J., Miller E. D.:
Reboundhypertension after sodium nitroprusside prevented by saralasin in rats.
Anesthesiology 52, 154 - 156 (1980)

DeWardener H. H.:
The Kidney.
Churchill Livingstone Edinburgh, London 4th edn. 1973

Dimant S., Piper C. A., Murphy T. O.:
Peacemaker controlled hypotension in surgery.
Surgery 62, 663 - 669 (1967)

Dinmore P.:
Combined use of trimetaphan and sodium nitroprusside.
Br. J. Anaesth. 49, 1070 (1977)

D'Oliveira M., Sykes M. K., Chakrabarti M. K., Orchard C., Keslin J.:
Depression of hypoxic pulmonary vasoconstriction by sodium nitroprusside and nitroglycerine.
Br. J. Anaesth. 53, 11 - 18 (1981)

Drury A. N., Szent-Györgyi A.:
The physiological activity of adenine compounds with special reference to their actions upon the mammalian heart.
J. Physiol. (Lond.) 68, 213 - 237 (1929)

Duke P. C., Fownes D., Wade J. G.:
Halothane depresses baroreflex control of heart rate in man.
Anesthesiology 46, 184 - 187 (1977)

Eckenhoff J. E.:
Observations during hypotensive anaesthesia.
Proc. R. Soc. Med. 55, 942 - 944 (1962)

Eckenhoff J. E., Enderby G. E. H., Larson A.:
Pulmonary gas exchange during deliberate hypotension.
Br. J. Anaesth. 35, 750 - 759 (1963) a

Eckenhoff J. E., Enderby G. E. H., Larson A., Russell D. A., Judevine D. E.:
Human cerebral circulation during deliberate hypotension and head-up tilt.
J. Appl. Physiol. 18, 1130 - 1138 (1963) b

Eckenhoff J. E., Compton J. R., Larson A., Davies R. M.:
Assessment of cerebral effects of deliberate hypotension by psychological measurements.
Lancet 2, 711 - 714 (1964)

Eckenhoff J. E.:
Deliberate hypotension.
Anesthesiology 48, 87 - 88 (1978)

Eger E. J., Smith N. T., Stoelting R. K., Cullen D. J., Kadis L. B., Whitcher C. E.:
Cardiovascular effects of halothane in man.
Anesthesiology 32, 396 - 409 (1970)

Eigler J., Deetjen P., Buchborn E.:
Niere und ableitende Harnwege.
In: Siegenthaler W. (Hrsg.). Klinische Pathophysiologie.
Thieme, Stuttgart, S. 876 - 892 (1979)

Ekhart E., Bayer H., Auer L., List W. F.:
Natriumnitroprussid in der Neurochirurgie und in der Intensivpflege von neurochirurgischen Patienten.
Anaesthesist 27, 527 - 532 (1978)

Enderby G. E. H.:
Controlled circulation with hypotensive drugs and posture to reduce bleeding in surgery.
Lancet 1, 1145 - 1147 (1950)

Enderby G. E. H.:
Hypotensive anaesthesia in surgery.
Ann. R. Coll. Surg. Engl. 11, 310 - 321 (1952)

Enderby G. E. H.:
Postural ischemia and blood pressure.
Lancet 1, 185 - 190 (1954) a

Enderby G. E. H.:
Pentoliniumtartrate in controlled hypotension.
Lancet 2, 1097 - 1098 (1954) b

Enderby G. E. H.:
Safety in hypotensive anaesthesia. Proceedings of the First World Congress of Anaesthesiology.
Hague, International Anaesthesia Research Society.
Minneapolis, Burgess 1956

Enderby G. E. H.:
Halothane and hypotension.
Anaesthesia 15, 25 - 32 (1960)

Enderby G. E. H.:
A report on mortality and morbidity following 9107 hypotensive anaesthetics.
Br. J. Anaesth. 33, 109 - 113 (1961)

Enderby G. E. H.:
Blutdrucksenkung in Anaesthesie und Chirurgie.
Anaesthesist 13, 22 - 24 (1964)

Enderby G. E. H.:
Hypotensive anaesthesia.
In: Gray T. C., Nunn J. F., Utting J. E. (Hrsg.):
General anaesthesia. 3rd edn. Butterworths, London,
S. 1149 - 1168 (1980)

Enderby G. E. H.:
Historical review of the practice of deliberate hypotension.
In: Enderby G. E. H. (Hrsg.):
Hypotensive Anaesthesia. Churchill Livingstone, Edinburgh,
London, Melbourne, New York, S. 75 - 91 (1985) a

Enderby G. E. H.:
Safe hypotensive anaesthesia.
In: Enderby G. E. H. (Hrsg.):
Hypotensive Anaesthesia.
Churchill Livingstone Edinburgh, London, Melbourne, New York,
S. 262 - 275 (1985) b

Erdmann E.:
Klinische Pharmakologie.
In: Bolte H. D. (Hrsg.):
Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 1 - 17 (1979)

Fahmy N. R., Selwyn A. S., Patel D., Lappas D. G.:
Pulmonary vasomotor tone during general anesthesia and deliberate hypotension in man.
Anesthesiology 45, 3 - 13 (1976)

Fahmy N. R.:
Nitroglycerin as a hypotensive drug during general anesthesia.
Anesthesiology 49, 17 - 20 (1978)

Fahmy N. R., Battit G. E.:
Carbohydrate and lipid metabolism during controlled hypotension.
Anesthesiology 51, Suppl. S 84 (1979)

Fahmy N. R., Roberts J. T., Lappas D. G.:
Nitroprusside-induced hypotension: Role of heart rate in determining hemodynamic effects and tachphylaxis.
Anesthesiology 51, Suppl. S 71 (1979) a

Fahmý N. R., Sunder N., Moss J., Slater E., Lappas D. G.:
Tachphylaxis to nitroprusside: Role of the renin-angiotensin system and catecholamines in its developement.
Anesthesiology 51, Suppl. S 72 (1979) b

Fahmy N. R.:
Patterns of serum cobalamins during nitroprusside administration in man.
Anesthesiology 53, Suppl. S 75 (1980) a

Fahmy N. R.:
Consumption of vitamin B_{12} during sodium nitroprusside administration in humans.
Anest. Analg. 59, 538 - 539 (1980) b

Fahmy N. R., Gavras H. P.:
Captopril decreases nitroprusside requirements and prevents reboundhypertension following cessation of nitroprusside infusion in humans.
Anesthesiology 59, Suppl. A 359 (1983)

Fibuch E. E., Cecil W. T., Reed W. A.:
Methemoglobinemia associated with organic nitrate therapy.
Anesth. Analg: Current Researches 58, 521 - 523 (1979)

Fieschi C., Agnoli A., Battistini N.:
Derangement of regional cerebral blood flow and its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular disease.
Neurology 18, 1166 - 1179 (1968)

Fitch W., Ferguson G. G., Sengupta D.:
Autoregulation of cerebral flow during controlled hypotension in baboons.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 39, 1014 - 1022 (1976)

Fitch W.:
Sodium nitroprusside and the cerebral circulation.
Br. J. Anaesth. 49, 399 - 400 (1977)

Fog M.:
The relationship between blood flow, pressure and the tonic regulation of the pial arteries.
J. Neurol. Psych. 1, 187 - 197 (1938)

Franciosa J. A., Guiha N. H., Limas C. J., Rodriguera E., Cohn J. N.:
Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction.
Lancet 1, 650 - 654 (1972)

Franke N., Peter K., Plaue R., Van Ackern K.:
Die Wirkung von Natriumnitroprusside auf die Hämodynamik von Herzgesunden und linksinsuffizienten Patienten.
Prakt. Anästh. 13, 513 - 519 (1978)

Franke N., Schmucker P., Van Ackern K., Reichert B.:
Antihypertensive Therapie mit Urapidil während der Narkose.
Therap. Wo. 30, 880 - 886 (1980)

Franke N., Schmucker P., Vogel H., Lühr H.:
Veränderungen der Hämodynamik und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bei intraoperativer Drucksenkung mit Urapidil.
In: Kaufmann W., Bruckschen E. G. (Hrsg.):
Urapidil: Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz.
Excerpta Medica, Amsterdam - Genf - Princeton - Tokio,
S. 113 - 118 (1982)

Froese A. B., Bryan A. C.:
Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic paralysis in man.
Anesthesiology 41, 242 - 255 (1974)

Frost E. A. M., Tabaddor K., Aranciba C. U.:
Hypotensive drugs and outcome in cerebral aneurysm surgery.
Anesthesiology 51, Suppl. S 82 (1979)

Fukunaga A. F., Ollewine S. K., VanEtten A. P.:
Hemodynamic effects of ATP and nitroprusside.
Anesthesiology 55, Suppl. A 13 (1981)

Fukunaga A. F., Flacke W. E., Bloor B. C.:
Hypotensive effects of adenosine and adenosine triphosphate compared with sodium nitroprusside.
Anesth. Analg. 61, 273 - 278 (1982) a

Fukunaga A. F., Bloor B. C., Sullivan S. F.:
Comparative hemodynamic, metabolic and hormonal effects of hypotension induced with ATP and nitroprusside.
Anesthesiology 57, Suppl. A 64 (1982) b

Fukunaga A. F., Ikeda K., Matsuda I.:
ATP-induced hypotensive anesthesia during surgery.
Anesthesiology 57, Suppl. A 65 (1982) c

Fukunaga A. F., Sodeyama O., Matsuzaki Y., Ikeda K., Matsuda I., Sato K.:
Haemodynamic and metabolic changes of ATP-induced hypotension during surgery.
Anesthesiology 59, Suppl. A 12 (1983)

Fusciardi J., Daloz M., Coriat P., Harari A., Ducardonet P., Viars P.:
Prevention of myocardial ischemia by nitroglycerin in patients with severe coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery.
Anesthesiology 53, Suppl. S 80 (1980)

Gardner W. J.:
The control of bleeding during operation by induced hypotension.
JAMA 132, 572 - 574 (1946)

Gavras H., Brunner H. R., Laragh J. H., Sealey J. E., Gavras I., Vukovich R. A.:
An angiotensin converting enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients.
N. Engl. J. Med. 291, 817 - 821 (1974)

Gavras H., Brunner H. R., Turini, G. A., Kershaw G. R., Tifft C. P., Cuttelod S., Gavras I., Vukovich R. A., McKinstry D. N.:
Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14, 225 in man.
N. Engl. J. Med. 298, 991 - 995 (1978)

Gelman S.:
The effect of enteral oxygen administration on hepatic circulation during halothane anesthesia: experimental investigations.
Br. J. Anaesth. 47, 1253 - 1259 (1975)

Gelman S., Ernst E. A.:
Role of pH, P_{CO2} and O_2 content of portal blood in hepatic circulatory autoregulation.
Am. J. Physiol. 233, E 255 - 262 (1977)

Gelman S., Ernst E. A.:
Hepatic circulation during sodium nitroprusside-infusion in the dog.
Anesthesiology 49, 182 - 187 (1978)

Gelman S., Kirit P.:
Hypertension following nitroprusside and hepatic blood flow.
Anesthesiology 54, 90 - 91 (1981)

Gerber J. G., Nies A. S.:
Abrupt withdrawal of cardiovascular drugs.
N. Engl. J. Med. 301, 1234 - 1235 (1979)

Gillies J.:
Anaesthetic factors in the causation and prevention of excessive bleeding during surgical operations.
Ann. R. Coll. Surg. Engl. 7, 204 - 221 (1950)

Göb E., Barankay A., Richter J. A.:
Behandlung der Hypertonie mit Urapidil bei koronarchirurgischen Eingriffen.
In: Kaufmann W., Bruckschen E. G. (Hrsg.)
Urapidil: Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz.
Excerpta Medica, Amsterdam - Genf - Princeton - Tokio, S. 125 - 138 (1982)

Goodman L. S., Gilman A.:
The pharmacological basis of therapeutics.
Mac Millan Publishing CO, New York, S. 570 (1975)

Gordon E.:
Induced hypotension.
In: Gordon E. (Hrsg.):
A Basis and Practice of Neuroanaesthesia.
Biomedical Press, Elsevier/North Holland, S. 313 - 329
(1981)

Gordon E.:
Pro und contra hypotension in neurosurgery.
In: Heuser D., McDowall D. G., Hempel V. (Hrsg.):
Controlled hypotension in neuroanaesthesia.
Plenum Press, New York, London, S. 211 - 217 (1985)

Gorlin R., Herman M. V.:
Physiology of the coronary circulation.
In: Hurst J. W., Logue R. B. (Hrsg.):
The Heart.
McGraw Hill, New York, S. 101 - 107 (1978)

Grace A. H.:
Prostatectomy under hypotensive anaesthesia.
Poc. R. Soc. Med. 54, 22 - 24 (1961)

Grayling G. W., Miller E. D., Peach M. J.:
Sodium cyanide antagonism of the vasodilatator action
of sodium nitroprusside in the isolatet rabbit aortic strip.
Anesthesiology 49, 21 - 25 (1978)

Green D. W.:
Techniques for deliberate hypotension: Pharmacological
blockade.
In: Enderby G. E. H. (Hrsg.)
Hypotensive Anaesthesia.
Churchill Livingstone, Edinburgh - London - Melbourne -
New York, S. 109 - 137 (1985) a

Green D. W.:
Cardiac and cerebral complications of deliberate hypotension.
In: Enderby G. E. (Hrsg.)
Hypotensive Anaesthesia.
Churchill Livingstone, Edinburgh - London - Melbourne - New York, S. 236 - 261 (1985) b

Greenway C. V., Stark R. D.:
Hepatic vascular bed.
Physiol. Rev. 51, 23 - 65 (1971)

Griffiths H. W., Gillies J.:
Thoracolumbar splanchnicectomy and sympathectomy.
Anesthetic procedure.
Anaesthesia 3, 134 - 136 (1948)

Grundy B. L., Nash C. L., Brown R. H.:
Deliberate hypotension for scoliosis fusion.
Anesthesiology 51, Suppl. S 78 (1979)

Gutmann F., Tagawa H., Haber E.:
Renal arterial pressure, renin secretion, and bloodpressure control in trained dogs.
Am. J. Physiol. 224, 66 - 72 (1973)

Guyton A. C.:
Textbook of medical physiology.
W. B. Saunders, Philadelphia, S. 268 - 269 (1976)

Haber E., Koerner T., Page L. B.:
Application of a radioimmuno-assay of angiotension I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects.
J. Clin. Invest. 29, 1349 - 1355 (1969)

Haerlin R., Bruckschen E. G., Henze F.:
Antihypertensive Therapie mit Ebrantil^{R}.
Ergebnisse einer Multizenterstudie.
Therap. Wo. 31, 7930 - 7939 (1981)

Hainsworth R.:
Arterial blood pressure.
In: Enderby G. E. H. (Hrsg.):
Hypotensive Anaesthesia.
Churchill Livingstone, Edinburgh - London - Melbourne - New York, S. 3 - 29 (1985)

Hale D. E., Moraca P. P., Bitte E. M.:
Clinical evaluation of sodium nitroprusside as a hypotensive agent in renal angiography. No. 34. Abstracts of 2.nd World Congress of Anaesthesiology Toronto, Canada 1960

Hampton L. J., Little D. M.:
Results of a questionnaire concerning controlled hypotension in anaesthesia.
Lancet 1, 1299 - 1300 (1953)

Harp J. R., Wollman H.:
Cerebral metabolic effects of hyperventilation and deliberate hypotension.
Br. J. Anaesth. 45, 256 - 262 (1973)

Hatano S., Aso K., Hirose Y., Shikada K., Yonekura M., Fuknuchi K.:
Surgical application of adenosine triphosphate (ATP): special reference to deliberate hypotension.
Clin. Surg. 14, 859 - 863 (1959)

Heilbrun M. P., Olesen J., Lassen N. A.:
Regional cerebral bloodflow studies in subarachnoid haemorrhage.
J. Neurosurg. 37, 36 - 44 (1972)

Hellewell J., Potts M. W.:
Propranolol during controlled hypotension.
Br. J. Anaesth. 38, 794 - 801 (1966)

Henriksen L., Thorshauge C., Harmsen A., Christensen P., Sorensen M. B., Lester J., Paulson O. B.:
Controlled hypotension with sodium nitrprusside: effects on cerebral blood flow and cerebral venous blood gases in patients operated for cerebral aneurysms.
Acta Anaesthesiol. Scand. 27, 62 - 67 (1983)

Hermann L.:
Über die Wirkung des Nitroprussidnatriums.
Pflüger's Arch. 39, 419 (1886)

Hess W., Tarnow J., Patschke D., Passian J., Brückner J. B.:
Haemodynamik und Sauerstoffversorgung des Herzens bei kontrollierter Hypotension mit Natriumnitroprussid und Trimethaphan.
Anaesthesist 25, 27 - 36 (1976)

Hester J. B.:
The use of sodiumnitroprusside as a hypotensive agent in plastic surgery.
Postgrad. Med. J. 50, 582 - 583 (1974)

Heuser D., Kottler B.:
Physiologische Grundlagen von hirnprotektiven Maßnahmen.
In: Heuser D., Freckmann N., Renz D., Schoeppner H., Wiedemann K. (Hrsg.):
Indikation und Praxis cerebroprotektiver Maßnahmen in der Neurochirurgie.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 1 - 15 (1985)

Hewer C. L.:
Recent advances in anaesthesia and analgesia.
Churchill, London, S. 227 (1943)

Hilberman M., Maseda J., Derby G. C., Spencer R. J., Stinson E. B., Myers B. D.:
The renal effects of sodium nitroprusside in post-operative cardiac surgical patients.
Anesthesiology 53, Suppl. S 71 (1980)

Hodges M. R., Stanley T. H., Johansen R. K.:
Pulmonary shunt and cardiovascular responses to CPAP during Nitroprusside-induced hypotension.
Anesthesiology 46, 339 - 341 (1977)

Hoffman W. E., Polk S., McKissic E., Holland A., Miletich D. J., Albrecht R. F.:
Nitroglycerin treatment in hypertensive rats.
Anesthesiology 53, Suppl. S 78 (1980)

Hoffman W. E., Albrecht R. F., Miletich D. J.:
Cerebrovascular and metabolic effects of SNP-induced hypotension in young and aged hypertensive rats.
Anesthesiology 56, 427 - 430 (1982) a

Hoffman W. E., Miletich D. J., Albrecht R. F.:
Cerebrovascular respnse to hypotension: effect of antihypertensive therapy.
Anesthesiology 57, Suppl. A 36 (1982) b

Hoffman W. E., Satinover I., Miletich D. J., Albrecht R. F., Gans B. J.:
Cardiovascular changes during sodium nitroprusside or adenosine triphosphate infusion in the rat.
Anesth. Analg. 61, 99 - 103 (1982) c

Holloway K. B., Holmes F., Hider C. F.:
Guanethidine in hypotensive anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 33, 648 - 654 (1961)

Howat D. D.:
Induced hypotension in the elderly patient. Proceedings of the 6-th European Congress of Anesthesiology.
Academic Press, Grune & Stratton, London Paper 404,
S. 221 - 222 (1982)

Husum B., Lindeburg T., Jacobsen E.:
Methemoglobin formation after nitroglycerin infusion.
Br. J. Anaesth. 54, 571 (1982)

Ishikawa T., McDowall D. G.:
Electrical activity of the cerebral cortex during induced hypotension with sodium nitrprusside and trimetaphan in the cat.
Br. J. Anaesth. 53, 605 - 611 (1980)

Ishikawa T., Funatsu N., Okamoto K., Takeshita H., McDowall, D. G.:
Blood-brain barrier function following drug-induced hypotension in the dog.
Anesthesiology 59, 526 - 531 (1983)

Ivankovich A. D., Miletich D. J., Albrecht R. F., Zahed B.:
Sodium-nitroprusside and cerebral blood flow in the anesthetized and unanesthetized goat.
Anesthesiology 44, 21 - 26 (1976)

Ivankovich A. D., Braverman B., Kanuru R. P., Heyman H. J., Paulissian R.:
Cyanide antidotes and methods of their administration in dogs.
Anesthesiology 52, 210 - 216 (1980)

Ivankovich A. D., Braverman B., Shulman M., Klowden A.:
Prevention of nitroprusside toxicity with thiosulfate in dogs.
Anesth. Analg. 61, 120 - 126 (1982)

Ivankovich A. D., Braverman B., Stephens T., Shulman M., Heyman H. J.:
Sodium thiosulfate disposition in humans: relation to sodium nitroprusside toxicity.
Anesthesiology 58, 11 - 17 (1983)

Jack R. D.:
Toxicity of sodium nitroprusside.
Br. J. Anaesth. 46, 952 (1974)

Johansen I., Benumof I. L.:
Pulmonary and systemic circulations and vasodilator drugs.
Anesthesiology 51, Suppl. S 70 (1979)

Johnson C. C.:
The actions and toxicity of nitroprusside.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 35, 480 - 496 (1929)

Johnson J. A., Davis J. O., Wiltz R. T.:
Effects of catecholamines and renal nerve stimulation on renin release in the non-filtring kidney.
Circ. Res. 29, 646 - 653 (1971)

Johnstone M. A.:
Human cardiovascular response to fluothane anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 28, 392 - 410 (1956)

Johnstone M. A.:
Propranolol (inderal) during halothane anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 38, 516 - 529 (1966)

Jones G. O. M., Cole P.:
Sodium nitroprusside as a hypotensive agent.
Anaesthesia 40, 804 - 805 (1968)

Jones R. M., Hantler C. B., Knight P. R.:
Use of pentolinium in postoperative hypertension resistant to sodium nitroprusside.
Br. J. Anaesth. 53, 1151 - 1154 (1981)

Junger H., Van Deyk K., Kopp M.:
Hämodynamik unter antihypertensiver Therapie mit Urapidil und Nitroprussid-Natrium.
In: Kaufmann W., Bruckschen E. G. (Hrsg.):
Urapidil: Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz.
Excerpta Medica - Amsterdam - Genf - Princeton - Tokio,
S. 139 - 146 (1982)

Kaasik A. E., Nilsson L., Siesjö B. K.:
The effect of arterial hypotension upon lactate, pyruvate and bicarbonate concentrations of brain tissue and cisternal CSF, and upon the tissue concentrations of phosphocreatine and adenine nucleotides in anesthetized rats.
Acta Physiol. Scand. 78, 448 - 458 (1970)

Kaneko Y., Ikeda T., Takeda T.:
Renin release during acute reduction of arterial pressure in normotensive subjects and patients with renovascular hypertension.
J. Clin. Invest. 46, 705 - 716 (1967)

Kaplan J. A., Dunbar R. W., Jones E. L.:
Nitroglycerin infusion during coronary artery surgery.
Anesthesiology 45, 14 - 21 (1976)

Kaplan J. A., King S. B.:
The precordil electrocardiographic lead (V_5) in patients, who have coronary-artery disease.
Anesthesiology 45, 570 - 574 (1976)

Kassell N., Boarini D., Olin J., Sprowell J.:
Cerebral and systemic circulatory effects of arterial hypotension induced by adenosine.
J. Neurosurg. 58, 69 - 76 (1983) a

Kassell N. F., Boarini D. J., Sprowell J. A., Olin J. J.:
Pharmacologically induced profound arterial hypotension in the anesthetized dog.
J. Neurosurg. 58, 77 - 83 (1983) b

Katz R. L.:
Dose limits to acute nitroprusside therapy challenged.
Anesthesiology 47, 395 - 396 (1977)

Keaney N. P., McDowall D. G., Turner J. M., Okuda Y.:
The effects of profound hypotension induced with sodium nitroprusside on cerebral blood flow and metabolism in the baboon.
Br. J. Anaesth. 45, 639 (1973) a

Keaney N. P., Pickerodt V. W., McDowall D. G., Coroneos N. J., Turner J. M.:
CBF, autoregulation, CSF acid base parameters and deep halothane hypotension.
Stroke 4, 324 - 325 (1973) b

Kerr A. R.:
Anaesthesia with profound hypotension for middle ear surgery.
Br. J. Anaesth. 49, 447 - 452 (1977)

Kety S. S., King B. D., Horvath S. M., Jeffers W. A., Hafkenschiel J. H.:
The effects of an acute reduction in blood pressure by means of differential spinal sympathetic block on the cerebral circulation of hypertensive patients.
J. Clin. Invest. 29, 402 - 407 (1950)

Khambatta H. J., Stone, J. G., Khan, E.:
Hypertension during anesthesia on discontinuation of sodium nitroprusside-induced hypotension.
Anesthesiology 51, 127 - 130 (1979) a

Khambatta H. J., Stone J. G., Khan E.:
Propranolol abates nitroprusside-induced renin release.
Anesthesiology 51, Suppl. S 74 (1979) b

Khambatta H. J., Stone J. G.:
Effect of propranolol on plasma renin-angiotensin system and catecholamines during nitroprusside induced hypotension.
Br. J. Anaesth. 53, 306P (1981)

Khambatta H. L., Stone J. G., Khan E.:
Propranolol alters renin during nitroprusside-induced hypotension and prevents hypertension on discontinuation of nitroprusside.
Anesth. Analg. 60, 569 - 573 (1981) a

Khambatta H. J., Stone J. G., Matteo R. S.:
Nitroprusside hypotension: Catecholamines, Propranolol
Anesthesiology 55, Suppl. A 8 (1981) b

Khambatta H. J., Stone J. G., Khan E.:
Captopril attenuates vasoactive hormonal release during nitroprusside induced hypotension.
Anesthesiology 57, Suppl. A 62 (1982) a

Khambatta H. J., Stone J. G., Matteo R. S.:
Effect of sodium nitroprusside-induced hypotension on pulmonary deadspace.
Br. J. Anaesth. 54, 1197 - 1200 (1982) b

Kirchner F., Kyncl J.:
Die Wirkung einiger Hypotensiva auf die elektrische Aktivität von Nierensympathikus und N. depressor bei narkotisierten Katzen.
Pflüger's Arch. 319, R39 (1970)

Knight P. R., Lane G. A., Hensinger R. N., Bolles R. S., Bjoraker D. G.:
Catecholamine and renin-angiotensin response during hypotensive anesthesia induced by sodium nitroprusside or trimethaphan camsylate.
Anesthesiology 59, 248 - 253 (1983)

Kohlsteadt K. G., Page I. H.:
Haemorrhagic hypotension and its treatment by intraarterial and intravenous infusion of blood.
Arch. Surg. 47, 178 - 191 (1943)

Komatsu T., Kubal C., Krishnamurthy U., Taddonio R., Shibutani K.:
Oxygentransport to tissue during controlled hypotension with sodium nitroprusside.
Anesthesiology 59, Suppl. A 125 (1983)

Korten K., Panning B., Spring G.:
Nitroprussid-Natrium als Mittel zur intraoperativen kontrollierten Hypotension.
Prakt. Anästh. 9, 23 - 28 (1974)

Koster H.:
Spinal anesthesia with special reference to its use in surgery of the head, neck and thorax.
Am. J. Surg. 5, 554 - 570 (1928)

Kothari P., Konstanz O., Mehta P. J.:
Urapidil - an effective antihypertensive agent.
The Indian Praetitioner 35, 533 - 539 (1982)

Krapez J., Cole P.:
Intraoperative management of phaeochromocytoma with sodium nitroprusside.
Br. Med. J. 2, 1088 (1978)

Krapez J. R., Vesey C. J., Adams L., Cole P. V.:
Effects of cyanide antidotes used with sodium-nitroprusside -infusions: sodium thiosulphate and hydroxycobalamin given prophylactically in dogs.
Br. J. Anaesth. 53, 793 - 804 (1981)

Kraupp O.:
Pharmakodynamische Grundlagen der Hochdrucktherapie.
In: Kaufmann W., Bruckschen E. G. (Hrsg.):
Urapidil: Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz.
Excerpta Medica, Amsterdam - Genf - Princeton - Tokio,
S. 7 - 25 (1982)

Kreye V. A. W.:
Sodium nitropusside.
In: Scriabine A. (Hrsg.):
Pharmacology of antihypertensive drugs.
Raven Press, New York 1980

Kuschinsky W., Wahl M.:
Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance.
Physiol. Rev. 58, 656 - 689 (1978)

Lagerkranser M.:
Controlled hypotension with sodium nitroprusside, nitroglycerin and adenosine. With special reference to cerebral aneurysm surgery and effects on central and splanchnic haemodynamics.
Akademisk Avhandling, Stockholm 1983

Lagerkranser M., Andreen M., Irestedt L., Sollevi A., Tidgren B.:
Adenosine inhibits renin release during controlled hypotension and hemorrhagic shock in the dog.
Anesthesiology 59, Suppl. A 13 (1983)

Lagerkranser M., Irestedt L., Sollevi A., Andreen M.:
Central and splanchnic hemodynamics in the dog during controlled hypotension with adenosine.
Anesthesiology 60, 547 - 552 (1984)

Landauer B.:
Die kontrollierte Hypotension mit Nipruss^{R}.
Anaesthesist 25, 266 - 273 (1976)

Landauer B.:
Zur Frage des Blutdruckanstieges nach künstlicher Hypotension.
Anästh. Intensivmed. 22, 276 - 282 (1981)

Lane G., Bolles R. E., Hensinger R. N., Knight P. R.:
Hormone changes with nitroprusside or trimethaphan.
Anesthesiology 53, Suppl. S 338 (1980)

Laragh J. H.:
Angiotensin blockade: new pharmacologic tools for understanding and treating hypertension.
N. Engl. J. Med. 292, 695 - 696 (1975)

Larsen R., Drobnik L., Radke J., Kettler D.:
Die Auswirkungen einer kontrollierten Hypotension mit Nitroprussid-Natrium, Trimethaphan und Halothan auf Hirndurchblutung und intracraniellen Druck.
Anaesthesist 28, 494 - 496 (1979)

Larsen R.:
Anästhesie.
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1985

Larson A. G.:
Deliberate hypotension.
Anesthesiology 25, 682 - 706 (1964)

Larson C. P., Mazza R. I., Cooperman L. H., Wollman H.:
Effects of anesthetics on cerebral, renal and splanchnic circulations: recent developements.
Anesthesiology 41, 169 - 181 (1974)

Lassen N. A.:
Cerebral blood flow and oxygen consumption in man.
Physiol. Rev. 39, 183 - 238 (1959)

Lawson N. W., Thompson D. S., Nelson C. L.:
A dosage nomogram for sodium nitroprusside induced hypotension under anesthesia.
Anesth. Analg. 55, 574 - 581 (1976)

Lees M. H., Hill J., Oschner A. J.:
Regional blood flows of the rhesus monkey during halothane anesthesia.
Anesth. Analg. 50, 270 - 278 (1971)

Leigh J. M.:
The history of controlled hypotension.
Br. J. Anaesth. 47, 745 - 749 (1975)

Lenz G., Klöss Th., Schorer R.:
Grundlagen und Anwendung der Kapnometrie.
Anästh. Intensivmed. 26, 133 - 141 (1985)

Lindop M. J.:
Complication and morbidity of controlled hypotension.
Br. J. Anaesth. 47, 799 - 803 (1975)

Little D. M.:
Induced hypotension during surgery and anesthesia.
Anesthesiology 16, 320 - 332 (1955)

Little D. M.:
Controlled hypotension in anesthesia and surgery.
Thomas C. C., Springfield, Illionois 1956

Locksley H. B.:
Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations.
In: Saks A. L., Parret G. E., Locksley H. B. (Hrsg.).
Intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage:
A cooperative study.
Lippincott, Philadelphia, S. 37 - 57 (1969)

Lunn J. N., Mushin W. W.:
Mortality associated with anaesthesia.
Association of Anaesthetists of GB and I,
Nuffield Provincials Hospitals Trust 1982

Lynch C., Bedford R. F.:
Adverse effect of verapamil on ICP in patients with brain tumors.
Anesthesiology 59, Suppl. A 392 (1983)

Ma C. C., Fukunaga A. F., Flacke W. E., Olewine S. K.:
Comparison of hemodynamic responses during hypotension induced by halothane and adenosine triphosphate.
Anesthesiology 57, Suppl. A 67 (1982)

Ma C. C., Fukunaga A. F., Bloor B. C., Van Etten A.:
A comparative study on the sympathetic and the metabolic activities during induced hypotension with adenosine triphosphate and sodium nitroprusside.
Anesthesiology 59, Suppl. A 10 (1983)

Magill I. W., Scurr C. F., Wyman J. B.:
Controlled hypotension by a thiophanium derivate.
Lancet 1, 219 - 220 (1953)

Marcus C. H., Kalff G.:
Der heutige Stand der kontrollierten Blutdrucksenkung.
Anaesthesist 26, 212 - 129 (1977)

Marsh M. L., Aidinis S. J.:
The technique of nitroprusside administeration modifies the intracranial pressure response.
Anesthesiology 51, 538 - 541 (1979)

Marsh M. L., Shapiro H. M., Smith R. W., Marshall L. F.:
Changes in neurologic status and intracranial pressure associated with sodium nitroprusside administration.
Anesthesiology, 51, 336 - 338 (1979)

Marshall W. K., Bedford R. F., Miller E. D., Arnold W. P.:
Propanolol during nitroprusside hypotension.
Anesthesiology 53, Suppl. S 81 (1980)

Marshall W. K., Bedford R. F., Arnold W. P., Miller E. D., Longnecker D. E., Sussman M. D., Hakala M. W.:
Effects of propranolol on the cardiovascular and renin-angiotensin-system during hypotension, produced by sodium nitroprusside in humans.
Anesthesiology 55, 277 - 280 (1981)

McDowall D. G., Keaney N. P., Turner J. M., Lane J. R., Okuda Y.:
The toxicity of sodium nitroprusside.
Br. J. Anaesth. 46, 327 - 332 (1974)

McDowall D. G.:
Cerebral circulation during induced hypotension.
In: Enderby G. E. H. (Hrsg.)
Hypotensive Anaesthesia.
Churchill Livingstone, Edinburgh - London - Melbourne - New York, S. 30 - 44 (1985)

McNeill T. W., DeWald R. L., Kuo K. N., Bennett E. J., Salem M. R.:
Controlled hypotensive anesthesia in scolisis surgery.
J. Bone Joint Surg. 56-A, 1167 - 1172 (1974)

Mehta P., Mehta J., Miale T. D.:
Nitroprusside lowers plateled count.
N. Engl. J. Med. 299, 1134 (1978)

Merin R. G.:
Inhalation anesthetics and myocardial metabolism.
Anesthesiology 39, 216 - 255 (1973)

Merrifield A. J., Blundell M. D.:
Toxicity of sodium nitroprusside.
Br. J. Anaesth. 46, 324 (1974)

Mertz D. P., Engelstätter R.:
Fettstoffwechsel und Elektrolyt-Haushalt unter Ebrantil, einem neuen Antihypertonikum.
Fortschr. Med. 100, 1978 - 1982 (1982)

Michenfelder J. D., Theye R. A.:
Hypothermia: effect on canine brain and whole-body metabolism.
Anesthesiology 29, 1107 - 1112 (1968)

Michenfelder J. D.:
Cyanide release from sodium nitroprusside in the dog.
Anesthesiology 46, 196 - 201 (1977)

Michenfelder J. D., Theye R. A.:
Canine systemic and cerebral effects of hypotension induced by hemorrhage, trimethaphan, halothane, or nitroprusside.
Anesthesiology 46, 188 - 195 (1977)

Michenfelder J. D., Tinker J. H.:
Cyanide toxicity and thiosulfate protection during chronic administration of sodium nitroprusside in the dog.
Anesthesiology 47, 441 - 448 (1977)

Miles B. E., Ventom M. G., DeWardener H. E.:
Observations on the mechanism of circulatory autoregulation in the perfused dog's kidney.
J. Physiol. 123, 143 - 147 (1954)

Miller E. D., Ackerly J. A., Vaughan E. D., Peach M. J., Epstein R. M.:
The renin angiotensin system during controlled hypotension with sodium nitroprusside.
Anesthesiology 47, 257 - 262 (1977)

Miller E. D., Longnecker D. E., Peach M. J.:
The regulatory function of the renin angiotensin system during general anesthesia.
Anesthesiology 48, 399 - 403 (1978)

Miller E. D.:
The role of the renin-angiotensin-aldosteron system in circulatory control and in hypertension.
Br. J. Anaesth. 53, 711 - 718 (1981)

Miller J. R., Benumof J. L., Trousdale F. R.:
Combined effects of sodium nitroprusside and propranolol on hypoxic pulmonary vasoconstriction.
Anesthesiology 57, 267 - 271 (1982)

Moraca P. P., Bitte E. M., Hale D. E., Wasmuth C. E., Pontasse E. F.:
Clinical evaluation of sodium nitroprusside as a hypotensive agent.
Anesthesiology 23, 193 - 199 (1962)

Morris P. J., Heuser D., McDowall D. G., Hashiba M., Myers D.:
Cerebral cortical extracellular fluid H^+ and K^+ activities during hypotension in cats.
Anesthesiology 59, 19 - 27 (1983)

Morris P. J., Heuser D., McDowall D. G.:
Controlled hypotension in neuroanesthesia.
In: Heuser D., McDowall D. G., Hempel V. (Hrsg.):
Controlled hypotension in neuroanaesthesia.
Plenum Press, New York, London, S. 79 - 84 (1985) a

Morris P. J., McDowall D. G., Sagar D. A., Hyakatome K., Kawana S., Myers D.:
Does hypocapnia worsen cortical ischaemia during drug-induced hypotension?
In: Brain 85; XII. International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism Lund/Ronneby June 16 - 20 1985
Ingvar D. H. (President)
Studentlitteratur, Lund, S. 63 (1985) b

Moyer J. H., Morris G., Polksmith C.:
Cerebral hemodynamics during hypotension induced by the continuous infusion of ganglionic blocking agents (Hexamethonium, Pendiomide and Arfonad).
J. Clin. Invest. 33, 1081 - 1088 (1954)

Murrell W.:
Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris.
Lancet 1, 80 - 81 (1879)

Murtagh G. P.:
Controlled hypotension with halothane.
Anaesthesia 15, 235 - 244 (1960)

Needleman P., Lang S., Johnson E. M:
Organic nitrates: relationship between biotransformation and rational angina pectoris therapy.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 181, 489 - 497 (1972)

Needleman P., Jakschick B., Johnson E. M.:
Sulfhydryl requirement for relaxation of vascular smooth muscle.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 187, 324 - 331 (1973)

Nornes H., Knutzen H. B., Wikeby P.:
Cerebral arterial bloodflow and aneurysm surgery.
J. Neurosurg. 47, 819 - 827 (1977)

Nourok D. S., Glassock R. J., Solomon D. H.:
Hypothyroidism following prolonged sodium nitroprusside therapy.
Am. J. Med. Sci. 248, 129 - 138 (1964)

Ohmura A., Wong K. C., Pace N. L., Johansen R. K.:
Effects of halothane and sodium nitroprusside on renal function and autoregulation.
Br. J. Anaesth. 54, 103 - 108 (1982)

Olesen J.:
The effect of intracarotid epinephrine, norepinephrine and angiotensin on regional cerebral blood flow in man.
Neurology 22, 978 - 987 (1972)

Otto C. W., Yakoutis R. W., Blitt C. D.:
Mechanism of action of epinephrine in resuciation from asphyxical arrest.
Crit. Care Med. 9, 364 - 365 (1981)

Overlack A., Stumpe O., Heck J., Krück F.:
Neues Prinzip in der Langzeitbehandlung der essentiellen Hypertension (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmung).
Dtsch. med. Wochenschr. 105, 505 - 509 (1980)

Page I. H., Corcoran A. C., Dustan H. P., Koppanyi T.:
Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients.
Circulation 11, 188 - 198 (1955)

Palmer R. F., Lasseter K. C.:
Sodium nitroprusside.
N. Engl. J. Med. 292, 294 - 297 (1975)

Parmley W. W., Chatterjee K., Charuzi Y.:
Hemodynamic effects of noninvasive systolic unloading (nitroprusside) and diastolic augmentation (external counterpulsation) in patients with acute myocardial infarction.
Am. J. Cardiol. 33, 819 - 825 (1974)

Peach M. J.:
Renin angiotensin system: biochemistry and mechanism of action.
Physiol. Rev. 57, 313 - 371 (1977)

Peterschmidt O., Racenberg E., Fechner R.:
Anästhesieverfahren bei Operationen von Gehirngefäß-aneurysmen.
Prakt. Anästh. 12, 393 - 400 (1977)

Pettinger W. A., Campbell W. R., Keeton K.:
Adrenergic component of renin release induced by vasodilating and antihypertensive drugs in the rat.
Circ. Res. 33, 82 - 86 (1973)

Pettinger W. A., Keeton K.:
Altered renin release and propranolol potentation of vasodilatory drug hypotension.
J. Clin. Invest. 55, 236 - 243 (1975)

Pettinger W. A., Tanaka K., Keeton K.:
Renin release, an artifact of anesthesia and its implications in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148, 625 - 630 (1975)

Pettinger W. A.:
Anesthetics and the renin-angiotensin-aldosteron axis.
Anesthesiology 48, 393 - 396 (1978)

Peyton R., Christian C., Fagraeus, L., Van Trigt P., Spray T.:
Halothane and myocardial protection.
Anesthesiology 57, Suppl. A 9 (1982)

Pfleiderer T.:
Na-Nitroprussid - a very potent platelet desaggregating substance.
Acta Univ. Carol. (med.) (Praha) 53, 247 - 250 (1972)

Pickard J. D., Tamura A., Graham D. I., Fitch W.:
Responsiveness of the cerebral circulation to hypotension induced with sodium nitroprusside.
Br. J. Anaesth. 53, 308P (1981)

Pitkin G. P., Teaneck N. J.:
Controllable spinal anaesthesia.
Am. J. Surg. 5, 537 - 553 (1928)

Playfair L.:
On the Nitroprussides: A new class of salts.
Taylor R. J. E., London 1849

Plum F., Posner J. B., Troy B.:
Cerebral metablic and circulatory responses to induced convulsions in animals.
Arch. Neurol. 18, 1 - 13 (1968)

Posner M. A., Rodkey F. L., Tobey R. E.:
Nitroprusside-induced cyanide poisoning.
Anesthesiology 44, 330 - 335 (1976) a

Posner M. A., Tobey R. E., McElroy H.:
Hydroxycobalamin therapy of cyanide intoxication in guinea pigs.
Anesthesiology 44, 157 - 160 (1976) b

Powell C. E., Slater I. H.:
Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichlor-analogue of isoproterenol.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 122, 480 - 488 (1958)

Pozenel H.:
Hämodynamische und telemetrische Untersuchungen unter Urapidil.
In: Kaufmann W., Bruckschen E. G. (Hrsg.):
Urapidil: Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz.
Excerpta Medica, Amsterdam - Genf - Princeton - Tokio,
S. 89 - 98 (1982)

Price H. L., Linde H. W., Morse H. T.:
Central nervous actions of halothane affecting the systemic circulation.
Anesthesiology 24, 770 - 778 (1963)

Price H. L., Price M. L., Morse H. T.:
Effects of cyclopropane, halothane and procaine on the vasomotor "center" of the dog.
Anesthesiology 26, 55 - 60 (1965)

Prough D. S., Stullken E. H., Scuderi P. E.:
Technique of administration alters increases in intracranial hypertension produced by nitroglycerin but not by nitroprusside.
Anesthesiology 59, Suppl. A 353 (1983) a

Prough D. S., Stullken E. H., Scuderi P. E., Johnson I. C.:
Intracranial hypertension limits the systemic hypotensive effect of nitroprusside but not nitroglycerin.
Anesthesiology 59, Suppl. A 354 (1983) b

Prys-Roberts C., Gersh B. J., Baker A. B., Reuben S. R.:
The effects of halothane on the interactions between myocardial contractility, aortic impedance, and left ventricular performance.
Theoretical considerations and results.
Br. J. Anaesth. 44, 634 - 649 (1972)

Prys-Roberts C., Lloyd J. W., Fisher A., Kerr J. H., Patterson T. J.:
Deliberate profound hypotension induced with halothane: Studies of haemodynamics and pulmonary gas exchange.
Br. J. Anaesth. 46, 105 - 116 (1974)

Puchstein C., Van Aken H., Anger C., Thyss J., Lawin P.:
Kontrollierte Hypotension mit ATP.
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 17, 281 - 284 (1982)

Puchstein C., Van Aken H., Anger C., Hidding J.:
Influence of urapidil on intracranial pressure and intracranial compliance in dogs.
Br. J. Anaesth. 55, 443 - 448 (1983) a

Puchstein C., Van Aken H., Anger C., Thys J., Lawin P.:
Influence of ATP induced hypotension on intracranial pressure and intracranial compliance.
Anesthesiology 59, Suppl. A 356 (1983) b

Randall L. O., Peterson W. G., Lehman G.:
The ganglionic blocking action of thiophanium derivates.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 97, 48 - 57 (1949)

Ratge D.:
Methodische Untersuchungen zur Bestimmung der Katecholamine aus biologischen Flüssigkeiten. Anwendung auf pathophysiologische und klinisch-pharmakologische Fragestellungen.
Dissertation, Universität Stuttgart 1980

Rauscher L. A., Hurst J. M., Collins G. M.:
Nitroprusside toxicity and renal transplant patient.
Anesthesiology 49, 428 - 430 (1978)

Raventós J.:
The action of fluothane on the autonomic nervous system.
Helv. Chir. Acta 28, 358 - 371 (1961)

Rawlinson W. A. L., Loach A. B., Benedict C. R.:
Changes in plasma concentration of adrenaline and noradrenaline in anaesthetized patients during sodium nitroprusside-induced hypotension.
Br. J. Anaesth. 50, 937 - 943 (1978)

Reves J. G., Kissin I., Lell W. A., Tosone S.:
Calcium entrylbockers: Uses and implications for anesthesiologists.
Anesthesiology 57, 504 - 518 (1982)

Rhein-Pharma:
Dociton^{R}- Der Maßstab für die Beta-Blocker-Therapie.
Rhein-Pharma, Arzneimittelwerk GmbH, Plankstadt 1981

Richards D. A.:
Pharmacological effects of labetalol in man.
Br. J. Clin. Pharmacol. 3, 721 - 723 (1976)

Rogers M. C., Traystman R. J.:
Nitroglycerin and nitroprusside induced changes in cerebral hemodynamics.
Anesthesiology 51, Suppl. S 199 (1979)

Rollason W. N., Hough J. M.:
A study of hypotensive anaesthesia in the elderly.
Br. J. Anaesth. 32, 276 - 285 (1960)

Rollason W. N., Hough J. M.:
A re-examination of some electrocardiographic studies during hypotensive anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 41, 985 - 986 (1969)

Rollason W. N., Robertson G. S., Cordiner C. M., Hall D. J.:
A comparison of mental function in relation to hypotensive and normotensive anaesthesia in the elderly.
Br. J. Anaesth. 43, 561 - 566 (1971)

Rollason W. N., Kemp R. J., Wills L. C.:
Hypotensive anaesthesia for operations on the ear, nose and parotid gland. Use of intravenous metoprolol as an adjunct to sodium nitroprusside and halothane.
Anaesthesia 38, 590 - 594 (1983)

Rosenthal M. H., Pearl R. G., Schroeder I. S., Ashton I. P. A.:
Nitroglcerin versus nitroprusside in pulmonary hypertension.
Anesthesiology 55, Suppl. A 79 (1981)

Ross G., Cole P. V.:
Some cardiovascular actions of sodium nitroprusside in the dog.
Br. J. Anaesth. 45, 120 (1973)

Rowe G. G., Henderson R. H.:
Systemic and coronary hemodynamic effects of sodium nitroprusside.
Am. Heart J. 87, 83 - 87 (1974)

Rudehill A., Gordon E., Lagerkranser M.:
Sodium nitroprusside as a hypotensive agent in intracranial (aneurysm) surgery.
Acta Anaesthesiol. Scand. 23, 404 - 410 (1979)

Saunders J. W.:
Negative pressure device for controlled hypotension during surgical operations.
Lancet 1, 1286 - 1289 (1952)

Scherer R., Schoeppner H., Lawin P.:
Das Renin-Angiotensin-System und seine Bedeutung für Anästhesie und operativen Eingriff. Anästh. Intensivmed. 23, 425 - 430 (1982); 23, 447 - 454 (1982)

Schiffmann H., Fuchs P.:
Controlled hypotension effected by sodium nitroprusside.
Acta Anaesthesiol. Scand. 23, 704 - 709 (Suppl.) (1966)

Schmucker P., Franke N., Van Ackern K., Peter K., Kreuzer E.:
Therapie des Low-Output-Syndroms mit Urapidil und Dopamin.
Anaesthesist 30, 22 - 27 (1981)

Schoetensack W., Bischler P., Dittmann E., Steinijans V.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Antihypertensivums Urapidil auf den Kreislauf und die Kreislaufregulation.
Arzneimittelforsch./Drug Res. 27, 1908 - 1919 (1977) a

Schoetensack W., Eltze M., Gönne S., Kley K. P., Mengett G., Müller H.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Urapidil auf das ZNS und verschiedene Organfunktionen.
Arzneimittelforsch/Drug Res. 27, 1898 - 1907 (1977) b

Schoetensack W.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung und Wirkungsweise sowie über die Toxikologie von Urapidil.
In: Kaufmann W., Bruckschen E. G. (Hrsg.).
Urapidil: Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz.
Excerpta Medica, Amsterdam - Genf - Princeton - Tokio, S. 34 - 47 (1982)

Schoetensack W., Bruckschen E. G., Zech K.:
Urapidil.
In: Scriabine A. (Hrsg.).
New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs.
Raven Press, New York, S. 19 - 48 (1983)

Scott D. B., Buckley F. P., Drummond G. B., Littlewood D. G., Macrae W. R.:
Cardiovascular effects of labetalol during halothane anaesthesia.
Br. J. Clin. Pharmacol. Suppl. 817 - 821 (1976)

Scott D. B., Buckley F. P., Littlewood D. G., Macrae W. R., Arthur G. R., Drummond G. B.:
Circulatory effects of labetalol during halothane anaesthesia.
Anaesthesia 33, 145 - 156 (1978)

Scuderi P. E., Stullken E. H.:
Technique of administration alters intracranial pressure response to nitroglycerin but not to nitroprusside.
Anesthesiology 57, Suppl. A 311 (1982)

Shackleton R. P. W.:
The reduction of surgical haemorrhage - some observations on controlled hypotension with methonium compounds.
Br. Med. J. 1, 1054 - 1060 (1951)

Shenkin H. A., Bouzarth W. F.:
Clinical methods of reducing intracranial pressure.
N. Engl. J. Med. 282, 1465 - 1471 (1970)

Siegel P., Moraca P. P., Green J. R.:
Sodium nitroprusside in the surgical treatment of cerebral aneurysms and arteriovenous malformations.
Br. J. Anaesth. 43, 790 - 795 (1971)

Siesjö B. K., Zwetnow N. N.:
The effect of hypovolemic hypotension on extra- and intracellular acid-base parameters and energy metabolites in the rat brain.
Acta Physiol. Scand. 79, 114 - 124 (1970)

Skinhoj E., Hoedt-Rasmussen K., Paulson O. B.:
Regional cerebral blood flow and its autoregulation in patients with transient focal cerebral ischemic attacks.
Neurology 20, 485 - 493 (1970)

Smith A. L., Wollman H.:
Cerebral blood flow and metabolism.
Effects of anesthetic drugs and techniques.
Anesthesiology 36, 378 - 400 (1972)

Smith R. P., Kruszyna H.:
Nitroprusside produces cyanide poisoning via a reaction with hemoglobin.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 191, 557 - 563 (1974)

Sodeyama O., Ikeda K., Matsuda I., Fukunaga A. F., Bishay E. G.:
Nifedipine for controll of postoperative hypertension.
Anesthesiology 59, Suppl. A 18 (1983)

Sollevi A., Lagerkranser M., Irestedt L., Gordon E.:
Cardiovascular effects of adenosine during controlled hypotension in cerebral aneurysm surgery.
Anesthesiology 59, Suppl. A 9 (1983)

Spence A. A., McCulloch W. A.:
Induced hypotension and pulmonary function.
In: Enderby G. E. H. (Hrsg.)
Hypotensive Anaesthesia.
Churchill Livingstone, Edinburgh - London - Melbourne - New York, S. 45 - 53 (1985)

Spring G., Spring A., Otten B., The G.:
Kontrollierte Hypotension mit Natriumnitroprussid, Nitroglycerin und ihre Kombination während neurochirugischer Operationen.
Prakt. Anästh. 14, 480 - 486 (1979)

Spring G., Spring A., Kirchner E.:
Postoperative Blutdruckreaktionen nach neurochirurgischen Operationen in Hypotension.
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 15, 1 - 6 (1980)

Spring A., Spring G., Liebau H., Kirchner E.:
Der Einfluß von Thiopental-Narkosen auf Plasma-Renin, Adrenalin und Noradrenalin bei neurochirurgischen Operationen in Hypotension.
Anaesthesist 32, 12 - 17 (1983)

Stevenson R. L., Traystman R. J., Rogers M. C.:
Cerebral responses to nitroglycerin with hypoxia.
Anesthesiology 53, Suppl. S 76 (1980)

Stoyka W., Schultz H.:
The cerebral response to sodium nitroprusside and trimetaphan-controlled hypotension.
Can. Anaesth. Soc. J. 22, 275 - 283 (1975)

Strandgaard S., Olesen J., Skinhøj E., Lassen N. A.:
Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension.
Br. Med. J. 1, 507 - 510 (1973)

Streeten D. H., Anderson G. H., Freiberg J. M., Dalakos, T. G.:
Use of angiotensin II antagonist (Saralasin) in the recognition of "Angiotensinogenic" hypertension.
N. Engl. J. Med. 292, 657 - 662 (1975)

Strunin L.:
Organ perfusion during controlled hypotension.
Br. J. Anaesth. 47, 793 - 798 (1975)

Stullken E. H., Sokoll M. D.:
Intracranial pressure during hypotension and subsequent vasopressor therapy in anesthetized cats.
Anesthesiology 42, 425 - 431 (1975)

Styles M., Coleman A. J., Leary W. P.:
Some haemodynamic effects of sodium nitroprusside.
Anesthesiology 38, 173 - 176 (1973)

Taylor T. H., Styles M., Lamming A. J.:
Sodium nitroprusside as a hypotensive agent in general anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 42, 859 - 864 (1970)

Thiagarajah S., Azar I., Lear E., Suazo J.:
Comparative evaluation of intracranial pressure changes in cats during adenosine triphosphate and nitroprusside induced hypotension.
Anesthesiology 59, Suppl. A 352 (1983)

Thompson G. E., Miller R. D., Stevens W. C., Murray W. R.:
Hypotensive anesthesia for total hip arthroplasty.
A study of blood loss and organ function (brain, heart, liver, kidney).
Anesthesiology 48, 91 - 96 (1978)

Thuma G.:
Erfahrungen mit Urapidil in der internistischen Praxis.
Therap. Wo. 33, 6933 - 6936 (1983)

Tinker J. H., Michenfelder J. D.:
Sodium nitroprusside: Pharmacology, toxicology and therapeutics.
Anesthesiology 45, 340 - 354 (1976)

Tinker J. H., Michenfelder J. D.
Cardiac cynaide toxicity induced by nitroprusside in the dog.
Anesthesiology 49, 109 - 116 (1978)

Tinker J. H., Michenfelder J. D.:
Increased resistance to nitroprusside-induced cyanide toxicity in anuric dogs.
Anesthesiology 52, 40 - 47 (1980)

Torvik A., Skullerud K.:
How often are brain infarcts caused by hypotensive episodes?
Stroke 7, 255 - 257 (1976)

Tremblay N. A., Davies D. W., Volgyesi G.:
Sodium nitroprusside: Factors which attenuate its action; studies with the isolated gracilis muscle of the dog.
Can. Anaesth. Soc. J. 24, 641 - 650 (1977)

Tremper K. K., Waxman K. S., Konchigeri H. N., Cullen B. F.:
Effects of sodium nitroprusside on the relationship between transcutaneous and arterial PO_2.
Anesthesiology 59, Suppl. A 158 (1983)

Turner J. M., Powell D., Gibson R. M., McDowall D. G.:
Intracranial pressure changes in neurosurgical patients during hypotension induced with sodium nitroprusside or trimetaphan.
Br. J. Anaesth. 49, 419 - 425 (1977)

Turner J. M., Baker R. G., Patel A.:
Cerebral arteriovenous oxygen differences in hypotension induced by trimetaphan or sodiumnitroprusside.
Br. J. Anaesth. 53, 308P - 309P (1981)

Van Aken H., Puchstein C., Anger C., Lawin P.:
The influence of urapidil a new antihypertensive agent on cerebral perfusion pressure in dogs with and without intracranial hypertension.
Intensiv Care Med. 9, 123 - 126 (1983)

Vander A. J.:
Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs.
Am. J. Physiol. 209, 659 - 662 (1965)

Vesey C. J., Cole P. V., Linnel J. C., Wilson J.:
Some metabolic effects of sodium nitroprusside in man.
Br. Med. J. 2, 140 - 142 (1974)

Vesey C. J., Cole P. V.:
Nitroprusside and cyanide.
Br. J. Anaesth. 47, 1115 - 1116 (1975)

Vesey C. J., Cole P. V., Simpson P. J.:
Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside infusion in man.
Br. J. Anaesth. 48, 651 - 660 (1976)

Vogel W. M.:
Veränderungen der Hämodynamik bei Probanden nach Urapidil.
In: Kaufmann W., Bruckschen E. G. (Hrsg.).
Urapidil: Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz.
Excerpta Medica, Amsterdam - Genf - Princeton - Tokio,
S. 81 - 88 (1982)

Wang H. W., Liu L. M. P., Katz R. L.:
A comparison of the cardiovascular effects of sodium nitroprusside and trimetaphan.
Anesthesiology 46, 40 - 48 (1977)

Ward C. F., Alfery D. D., Benumof J. L.:
Hypertension following nitroprusside.
Anesthesiology 52, 525 - 526 (1980)

Welter J., Fuchs H. J., Herden H. N.:
Kontrollierte Hypotension mit Metoprolol und Nitroprussid-Natrium.
Anaesthesist 32, 18 - 24 (1983)

Wilbrandt R., Piehl W., Neuhaus G., Freyland M. D., Freund H. W., Göhring H. J., Behrenbeck D. W., Fritz K. W.:
Die Behandlung hypertoner Krisen mit Natriumnitroprussid.
Dtsch. Med. Wochenschr. 36, 1822 - 1827 (1970)

Wildsmith J. A. W., Marshall R. L., Jenkinson J. L., MacRae W. R., Scott D. B.:
Haemodynamic effects of sodium nitroprusside during nitrous oxide/halothane anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 45, 71 - 74 (1973)

Wießmann K.-J., Münninghoff J., Krüger Ch.:
Antihypertensive Therapie mit Urapidil bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen.
Fortschr. Med. 101, 291 - 294 (1983)

Wood M.:
Aging increases sensitivity to sodium nitroprusside.
Anesthesiology 59, Suppl. A 14 (1983)

Woodside J. R., Garner L., Bedford R. F., Miller E. D., Longnecker D. E., Epstein R. M.:
Captopril reduces the dose requirement for SNP-induced hypotension.
Anesthesiology 57, Suppl. A 61 (1982)

Woodside J., Garner L., Bedford R. F., Sussman M. D., Miller E. D., Longnecker D. E., Epstein R. M.:
Captopril reduces the dose requirement for sodium nitroprusside-induced hypotension.
Anesthesiology 60, 413 - 417 (1984)

Zähringer J., Klepzig M., Greif J., Ludwig B., Strauer, B.:
Antihypertensive Therapie mit Urapidil bei Hochdruckkrisen.
Herz Kreisl. 11, 546 - 549 (1983)

Zimpfer M., Fitzal S., Semsroth M.:
Block of chronotropic response to controlled hypotension.
Anesthesiology 53, Suppl. S 86 (1980)

Zubrow A. B., Daniel S. S., Stark R. I., Husain M. K.,
James L. S.:
Plasma renin, catecholamine, and vasopressin during nitro-
prusside-induced hypotension in ewes.
Anesthesiology 58, 245 - 249 (1983)

Herrn Professor Dr. D. Heuser danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine auch menschlich-persönliche Unterstützung im Rahmen dieser Dissertation.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Ebeling und Herrn Dr. Guggenberger für ihre freundliche Unterstützung und die vielen hilfreichen Diskussionen im Verlauf der gesamten Arbeit.

Lebenslauf

Am 7.4.1954 wurde ich, Reinhard Karl Maria Schneble, in Konstanz als Sohn des Dr. med. Otto Schneble und seiner Ehefrau Elisabeth Schneble geb. Stumpp geboren.

Von 1961 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Sigmaringen und anschließend den altsprachlich-humanistischen Zweig des Staatlichen Gymnasiums Sigmaringen.

Im Juni 1973 legte ich das Abitur ab und nahm in November 1973 das Diplomstudium der Fächer Biologie/Chemie an der Universität Konstanz auf.

Im Oktober 1974 wurde ich zur Bundeswehr einberufen, wo ich bis Dezember 1975 im Sanitätsdienst arbeitete.

Im Jahr 1976 setzte ich das unterbrochene Biologie/Chemie-Studium an der Universität Konstanz fort und legte im Oktober 1976 das Vordiplom ab.

Anschließend wechselte ich an die Universität Tübingen, um mein Studium vor allem im Spezialgebiet Mikrobiologie zu vertiefen.

1977 nahm ich dann - ebenfalls an der Universität Tübingen - das Studium der Medizin auf. Das Praktische Jahr leistete ich am Kreiskrankenhaus Sigmaringen, wo ich am 24.10.1984 mit dem dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung das Medizinische Staatsexamen bestand.

Herrn Professor Dr. D. Heuser danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine auch menschlich-persönliche Unterstützung im Rahmen dieser Dissertation.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Ebeling und Herrn Dr. Guggenberger für ihre freundliche Unterstützung und die vielen hilfreichen Diskussionen im Verlauf der gesamten Arbeit.